

**KLINISCH-PHARMAKOLOGISCHE  
VERGLEICHSUNTERSUCHUNG VON ZWEI  
LITHIUM-CARBONAT-PRÄPARATEN**

Gertrud Voggenauer

1975







Aus der Psychiatrischen Klinik der  
Universität München  
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

KLINISCH - PHARMAKOLOGISCHE VERGLEICHSUNTERSUCHUNG  
VON ZWEI LITHIUM - CARBONAT - PRÄPARATEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Gertrud Voggenauer

aus  
Regensburg

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 10. 1975



IN DANKBARKEIT

MEINEN LIEBEN ELTERN  
GEWIDMET



# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

|                                                                                                                                   | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. E I N L E I T U N G                                                                                                            | 1     |
| B. P R O B L E M S T E L L U N G u n d Z I E L -<br>S E T Z U N G d e r A R B E I T                                               | 4     |
| C. P A T I E N T E N G U T, M A T E R I A L<br>u n d M E T H O D I K                                                              | 6     |
| I. V E R S U C H S P E R S O N E N                                                                                                | 6     |
| 1. G e s u n d e P r o b a n d e n                                                                                                | 6     |
| 2. P a t i e n t e n g u t                                                                                                        | 6     |
| II. V E R A B R E I C H U N G v o n L I T H I U M                                                                                 | 7     |
| 1. L i t h i u m - P r ä p a r a t e                                                                                              | 7     |
| 2. D o s i e r u n g d e r W i r k s u b s t a n z                                                                                | 9     |
| III. U N T E R S U C H U N G S G A N G                                                                                            | 10    |
| 1. U n t e r s u c h u n g s g a n g b e i e i n m a l i g e r G a b e<br>v o n L i t h i u m a n g e s u n d e P r o b a n d e n | 10    |
| 2. U n t e r s u c h u n g s g a n g b e i c h r o n i s c h e r<br>G a b e v o n L i t h i u m a n P a t i e n t e n             | 12    |
| IV. B E S T I M M U N G S M E T H O D E v o n L I T H I U M                                                                       | 14    |
| 1. F l a m m e n p h o t o m e t r i e                                                                                            | 14    |
| 2. V e r w e n d e t e R e a g e n z i e n                                                                                        | 14    |
| 3. L i t h i u m - B e s t i m m u n g i m S e r u m                                                                              | 16    |
| 4. L i t h i u m - B e s t i m m u n g i m U r i n                                                                                | 17    |
| V. E R F A S S U N G v o n N E B E N W I R K U N G E N                                                                            | 22    |
| 1. T r e m o r m e s s u n g                                                                                                      | 22    |
| 2. A u f z e i c h n u n g v o n N e b e n w i r k u n g e n                                                                      | 23    |
| D. E R G E B N I S S E                                                                                                            | 26    |
| I. E I N M A L I G E G A B E v o n L I T H I U M a n<br>G E S U N D E P R O B A N D E N                                           | 26    |
| 1. A k u t e G a b e v o n Q U I L O N U M - R E T A R D u n d<br>V C 394 a n j e 7 g e s u n d e P r o b a n d e n               | 26    |

|                                                                                                                 | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2. Vergleich der Ergebnisse der gesunden Probanden nach Gabe der beiden Lithium-Präparate mit Hilfe der T-Tests | 31    |
| II. CHRONISCHE GABE von LITHIUM an PATIENTEN                                                                    | 35    |
| 1. Chronische Gabe von QUILONUM-RETARD und VC 394 an je 7 Patienten                                             | 35    |
| 2. Vergleich der Ergebnisse der beiden Patientengruppen mit Hilfe des T-Tests                                   | 43    |
| III. NEBENWIRKUNGEN                                                                                             | 46    |
| 1. Tremor                                                                                                       | 46    |
| 2. Sonstige Nebenwirkungen                                                                                      | 51    |
| E. DISKUSSION                                                                                                   | 53    |
| 1)) DISKUSSION der METHODIK                                                                                     |       |
| I. FLAMMENPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG von LITHIUM                                                                 | 53    |
| II. LITHIUM-BESTIMMUNG nach der MICRO-METHODE                                                                   | 54    |
| III. AUFBEWAHRUNG der BLUTPROBEN                                                                                | 55    |
| IV. BESTIMMUNG der LITHIUM-CLEARANCE                                                                            | 56    |
| 2)) DISKUSSION der ERGEBNISSE                                                                                   |       |
| I. LITHIUM im SERUM                                                                                             | 57    |
| 1. Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration bei chronischer Gabe der beiden Lithium-Präparate an Patienten       | 57    |
| 2. Tagesprofile                                                                                                 | 58    |
| 3. Abfall der Serum-Lithium-Konzentration bei den Patienten nach Absetzen der Lithium-Präparate                 | 66    |

|                                                                                               | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| II. LITHIUM im URIN                                                                           | 68    |
| 1. Lithium-Ausscheidung innerhalb<br>der ersten 24 Stunden nach erst-<br>maliger Lithium-Gabe | 68    |
| 2. Lithium-Ausscheidung bei Patienten<br>am Tag des Tagesprofils                              | 73    |
| III. NEBENWIRKUNGEN                                                                           | 75    |
| 1. Tremor                                                                                     | 75    |
| 2. Sonstige Lithium-bedingte Neben-<br>wirkungen                                              | 78    |
| F. ZUSAMMENFASSUNG                                                                            | 83    |
| ANHANG, Tabellen 1 - 17                                                                       |       |
| LITERATURVERZEICHNIS                                                                          |       |



## A. EINLEITUNG

Lithium-Salze sind in den letzten Jahren zu einem festen Bestandteil der Therapie der affektiven Psychosen geworden.

Die Verwendung von Lithium in der Behandlung psychisch Kranker läßt sich vielleicht bis ins fünfte Jahrhundert zurückführen. Der afrikanische Arzt CAELIUS AURELIANUS empfahl alkalisches Wasser zur Behandlung von manischen Zuständen (23).

1865 versuchte SIR ALFRED GARROD Lithium-Salze als Therapeutikum bei Gicht und rheumatischen Erkrankungen. Ein Erfolg blieb jedoch aus (23).

Nachdem Lithium längere Zeit in der Medizin in Vergessenheit geraten war, berichtete 1903 WEIR MITCHELL über den günstigen Effekt von Lithium bei Schlaflosigkeit (23).

1949 schlug ein neuer Versuch der Verwendung von Lithium-Salzen in der Humanmedizin fehl. Als Kochsalzersatz bei Herzkranken führte es zu Vergiftungen, mitunter mit Todesfolge (11,23).

Im gleichen Jahr fiel dem australischen Psychiater CADE bei Tierversuchen eine sedierende Wirkung von Lithium auf. Dieser dämpfende Effekt bestätigte sich bei einer kleinen Zahl manischer Patienten (4,9,11,23,33).

Seither wurde die therapeutische Wirkung des Lithiums bei Gemütskrankheiten überprüft und bestätigt.

Für die Anwendung von Lithium-Salzen in der Psychiatrie gibt es heute zwei Indikationsschwerpunkte:

- a) die Therapie manischer Zustandsbilder  
(akute Manie, chronisch manische oder

hypomanische Zustände);  
 die Behandlungsergebnisse bei manischen  
 Syndromen sind empirisch gut abgesichert  
 (4,11,18,20,32,33,34).

- b) die Prophylaxe von mono- und bipolaren Erkrankungen des manisch-depressiven Formenkreises;

1963 wies SCHOU auf die prophylaktische Wirkung von Lithium bei cyclothymen Erkrankungen hin. Es zeigte sich, daß die Phasenfrequenz und die Phasendauer manisch-depressiver Psychosen in der überwiegenden Zahl der Fälle deutlich abnehmen. Wenn es unter der Lithium-Medikation doch noch zur Manifestation manischer oder depressiver Phasen kommt, scheint zumindest die Intensität der Symptomatik geringer zu sein (8, 11,18,23,24,34,35,36,40).

Eine therapeutische Wirksamkeit von Lithium in den depressiven Phasen, d. h. ein "antidepressiver Effekt" i. e. S., ist nach den bisherigen Ergebnissen unwahrscheinlich (11,34).

Ob Lithium auch bei psychischen Störungen außerhalb der manisch-depressiven Erkrankungen wirksam ist, ist noch nicht eindeutig geklärt (11,18,24,34). Positive Hinweise für eine antiaggressive Wirkung finden sich in der Literatur (28).

Die Indikation zur Lithium-Prophylaxe wird im allgemeinen gestellt, wenn mindestens zwei Phasen aufgetreten sind (8,14,36). Vor Beginn der Lithium-Behandlung sollte immer eine klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt werden (8,14,18,23,36).

Absolute Kontraindikationen für eine Lithium-Behandlung sind schwere Herzmuskelschäden und Nierenfunktionsstörungen (14,18,23,36,40).

Bei "einschleichender" Dosierung scheint die Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen (s. u.) am geringsten zu sein (8,14,29,33,40).

Die Dosierung orientiert sich an der Serum-Konzentration des Lithium, dem sog. Serum-Lithium-"Spiegel". Dieser hängt außer von der Lithium-Zufuhr von der individuellen Ausscheidungskapazität der Nieren, dem Körpergewicht und der Körpergröße ab (6,14,18,21,25,36).

Der phasenverhütende Effekt des Lithiums ist nach den bisher vorliegenden Angaben (8,11,18,33,40) dann am sichersten, wenn die Serumkonzentration zwischen 0,8 und 1,2 mval/l liegt. Dieser "Lithium-Spiegel" wird im allgemeinen mit Tagesdosen von 25 - 50 mval Lithium erreicht. Unterhalb eines Serum-Lithium-"Spiegels" von 0,6 mval/l ist kein prophylaktischer Effekt zu erwarten; oberhalb von 1,4 - 1,6 mval/l können bereits Intoxikationszeichen auftreten (1,11,14,18,26,29,35,36).

Lithium kann in Form verschiedener Lithium-Salze gegeben werden. Da das aktive Agens das Lithium-Ion ist, könnte im Prinzip jedes lösliche Lithium-Salz für Behandlungszwecke verwendet werden (34). Die Salze differieren jedoch hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften und deshalb auch hinsichtlich ihrer praktischen Anwendbarkeit (34).

Lithium-Carbonat hat gegenüber anderen Lithium-Salzen den Vorzug, daß aufgrund des niedrigen Gewichts des Anions eine Tablette von normaler Größe verhältnismäßig hohe Lithium-Mengen enthält (11,35).

## B. P R O B L E M S T E L L U N G und Z I E L - S E T Z U N G der A R B E I T

Vor der Einführung von Lithium in die Psychiatrie führten unkontrollierte Gaben von Lithium-Salzen (z. B. als Kochsalzersatz (11,23) ) mitunter zu schweren Intoxikationen. Exakte pharmakokinetische Kenntnisse sind bei der Lithium-Verabreichung erforderlich, da der therapeutische Bereich eng begrenzt ist und da es sich um eine Dauermedikation handelt.

Bei den im Handel befindlichen Lithium-Präparaten unterscheidet man sog. Kurzzeit- von sog. Langzeitpräparaten. Zu den erstgenannten gehört QUILONUM (Lithiumacetat). Zur zweiten Gruppe zählen LITHIUM-DURILES (Lithiumsulfat), HYPNOREX (Lithiumcarbonat) und QUILONUM-RETARD (Lithiumcarbonat).

Der Vorteil von Retard-Präparaten liegt in der verzögerten kontinuierlichen Freisetzung von Lithium im Gastro-Intestinaltrakt. Daraus ergibt sich ein ausgeglichenerer Verlauf der Serum-Lithium-Konzentrations-Werte im Tagesverlauf mit flacheren Maxima und eventuell eine Herabsetzung der Nebenwirkungen. Da angenommen wird, daß die Nebenwirkungen unter der Lithium-Therapie vorzugsweise dann auftreten, wenn es kurzfristig zu hohen Lithium-Serum-Konzentrationen ("Li-Peaks") kommt, sucht man nach Lithium-Salzen und galenischen Aufbereitungen, die zu möglichst ausgeglichenen Tagesprofilen der Lithium-Serum-Konzentrationen führen. Bezüglich der Verbesserung der sog. Langzeitpräparate erstrebt man eine weitere Verlängerung des Dosisintervalls und eine Verminderung der täglich einzunehmenden

Tablettenzahl durch eine noch gleichmäßigere und langsamere Lithium-Resorption sowie eine Reduzierung der Lithium-Maxima nach Tabletteneinnahme. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte werden in der folgenden Studie zwei Retard-Präparate miteinander verglichen. Eines davon, Q U I L O - N U M - R E T A R D , wurde oben bereits erwähnt; das andere, die V E R S U C H S C H A R G E 394 (= VC 394), ist eine Weiterentwicklung dieser Lithiumcarbonat-Verbindung unter Veränderung der galenischen Zubereitung.

Das Ziel der Vergleichsuntersuchung ist die Überprüfung der Kriterien einer Retardwirkung beider Präparate. Untersucht werden sollen vor allem folgende Punkte:

- a) Resorption
- b) Tagesprofilkurven
- c) Ausscheidung und Clearance
- d) eventuelle Nebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung des Tremors

Dies sollte je in einem akuten Versuch mit einmaliger Gabe beider Präparate an gesunde Probanden und im Dauerversuch mit chronischer Verabreichung der genannten Lithium-Präparate an Patienten geprüft werden.

## C. P A T I E N T E N G U T, M A T E R I A L und M E T H O D I K

### I. VERSUCHSPERSONEN

#### 1. Gesunde Probanden

Sieben gesunde Probanden (4 ♀, 3 ♂) im Alter zwischen 19 und 26 Jahren (Durchschnittsalter 23,1 Jahre) bekamen beide Lithium-Präparate im Abstand von 5 - 6 Tagen je in einer Einzeldosis verabreicht.

Alle Probanden waren vor Beginn des Versuchs untersucht worden. Kontrolliert wurden: BKS, Blutbild, Urinstatus, Harnstoff, Kreatinin im Serum, Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium), Elektrophorese, "Lithium-Leerwert"; ferner Blutdruck, Puls, Körpergröße und -gewicht sowie der Tremor. Nach gastrointestinalen Störungen in der Anamnese sowie Beschwerden, die in den Katalog der Lithium-Nebenwirkungen gehören, wurde gefragt. Bei keinem der Probanden zeigten sich auffällige Befunde; alle Probanden konnten als gesund betrachtet werden.

#### 2. Patientengut

Bei den Patienten lagen Erkrankungen des cyclothymen Formenkreises vor; bei allen Patienten waren frühere Phasen (mindestens vier) bekannt.

Mit der Lithium-Therapie wurde im Abklingen der Phase begonnen.

Die klinischen Voruntersuchungen entsprachen denen

bei den gesunden Probanden (siehe oben). Einwände gegen eine Lithium-Behandlung ergaben sich bei keinem Patienten.

Aus dem Krankengut der Klinik war eine Selektion von Patienten, die für eine Lithium-Therapie geeignet waren und kein Psychopharmakon erhielten, nicht möglich. Bei einigen Patienten bestand über die gesamte Versuchsdauer hin eine Zusatzmedikation von Neuroleptika bzw. Thymoleptika. Beachtet wurde jedoch, daß die Psychopharmaka während der Versuchsdauer nicht gewechselt wurden und die Dosis unverändert blieb.

Bei beiden Patientenkollektiven bestand eine ähnliche Alters- und eine gleiche Geschlechtsverteilung. Diagnostisch handelte es sich um Manien oder Depressionen bei Cyclothymien (siehe Tabelle 1).

Nur eine Patientin (Pat. 2, VC 394-Gruppe) war früher bereits mit Lithium behandelt worden. Das Intervall zur erneuten Lithium-Medikation betrug zwölf Monate.

## II. VERABREICHUNG von LITHIUM

### 1. Lithium-Präparate

#### a) QUILONUM-RETARD

QUILONUM-RETARD ist eine Lithiumcarbonat-Verbindung. Eine Tablette enthält 450 mg Lithiumcarbonat, was einem Lithium-Gehalt von 12,2 mval entspricht. Der Retard-Effekt wird durch Umhüllung der Granulatpartikel mit einem Kunstharz erreicht.

Tab. 1: Daten über die

a) mit QUILONUM-RETARD,

b) mit VC 394 behandelten Patienten

| Patient<br>Nr. | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Diagnose | Zusatz-<br>medikation |
|----------------|------------------|------------|----------|-----------------------|
|----------------|------------------|------------|----------|-----------------------|

a) mit QUILONUM-RETARD behandelte Patienten,  
(Durchschnittsalter 51,7 Jahre (25-70 J.) ):

|     |    |   |   |                   |
|-----|----|---|---|-------------------|
| I   | 25 | w | M | N -               |
| II  | 32 | w | M | N <sup>xx</sup> - |
| III | 47 | w | D | N T               |
| IV  | 60 | w | D | - -               |
| V   | 60 | m | D | - T               |
| VI  | 68 | m | D | - T               |
| VII | 70 | m | M | N -               |

b) mit VC 394 behandelte Patienten,  
(Durchschnittsalter 43,6 Jahre (25-29 J.) ):

|   |    |   |   |     |
|---|----|---|---|-----|
| 1 | 25 | w | M | N - |
| 2 | 41 | w | D | - T |
| 3 | 49 | w | D | N - |
| 4 | 51 | w | D | N T |
| 5 | 33 | m | M | - - |
| 6 | 47 | m | M | N - |
| 7 | 59 | m | D | - - |

w = weiblich

m = männlich

M = maniformes Syndrom

D = depressives Syndrom

N = Neuroleptikum in gleichbleibender Dosis

T = Thymoleptikum in gleichbleibender Dosis

N<sup>xx</sup> = Neuroleptikum nur bis zum 5. Versuchstag

b) VERSUCHSCHARGE 394 = VC 394

VC 394 ist wie QUILONUM-RETARD ein Lithiumcarbonat-Verbindung; sie enthält pro Tablette die gleiche Menge der Wirksubstanz.

Gegenüber der "alten" Retardform wurde lediglich die galenische Zubereitung geändert. Die einzelnen Granula sind mit einem anderen Kunstharz in dickerer Auflage beschichtet.

2. Dosierung der Wirksubstanz

a) einmalige Gabe von Lithium an gesunde Probanden

Die Medikation erfolgte per os.

Sechs der gesunden Probanden (A, B, C, D, E, F) erhielten zunächst eine einmalige Dosis von 2 Tabletten QUILONUM-RETARD. Das Medikament wurde um 8 Uhr morgens verabreicht.

Nach einem freien Intervall von 6 Tagen nahmen dieselben Probanden VC 394 unter den gleichen Bedingungen.

Bei einem Probanden (G) war die Reihenfolge der verabreichten Präparate umgekehrt. Er erhielt zuerst 2 Tabletten VC 394 und 5 Tage danach 2 Tabletten QUILONUM-RETARD.

b) chronische Gabe von Lithium an Patienten

Die Patienten erhielten über 13-15 Tage eine konstante Tagesdosis von 900 mg Lithiumcarbonat in 2 Dosierungen. Einer Patientengruppe (I - VII) wurde diese Dosis in Form von 2 Tabletten QUILONUM-RETARD pro die verabreicht, der anderen Patientengruppe dagegen in Form von täglich 2 Tabletten VC 394. Die erste Tablette wurde um 8 Uhr morgens,

die zweite um 20 Uhr verabreicht.

Nach 13-15 Tagen wurde Lithium zur Bestimmung der Abklingquote für einige Tage abgesetzt (Ende des Versuchs).

Danach wurde die Lithium-Therapie wieder aufgenommen.

Eine Patientin (I) aus der mit QUILONUM-RETARD behandelten Gruppe hatte zuvor schon an der Versuchsreihe mit VC 394 teilgenommen. Sie erhielt nach einem Lithium-freien Zeitintervall von 6 Tagen QUILONUM-RETARD in der gleichen Versuchsanordnung.

Die Medikation wurde nicht mehr unterbrochen.

### III. UNTERSUCHUNGSGANG

#### 1. Untersuchungsgang bei einmaliger Gabe von Lithium an gesunde Probanden

Nach einmaliger Gabe des jeweiligen Lithium-Präparates wurden über 1 1/2 Tage Kontrollen der Lithium-Serum-Konzentration durchgeführt. Die Messungen erfolgten für beide Medikamente in der gleichen Versuchsanordnung:

Tag A und B Voruntersuchungen, Tremormessungen

1. Tag 8 h Tremormessung

1. Lithium-Bestimmung (Leerwert)

Einnahme von 2 Tabletten QUILONUM-RETARD bzw. VC 394

8.30 h 2. Lithium-Bestimmung

9 h 3. " - "

10 h 4. " - "

10.30 h Tremormessung

11 h 5. Lithium-Bestimmung

|        |         |                       |
|--------|---------|-----------------------|
| 1. Tag | 12 h    | 6. Lithium-Bestimmung |
|        | 13 h    | 7.     "     -     "  |
|        | 13.30 h | Tremormessung         |
|        | 14 h    | 8. Lithium-Bestimmung |
|        | 16 h    | 9.     "     -     "  |
|        | 18 h    | 10.    "     -     "  |
|        | 20 h    | 11.    "     -     "  |
|        |         | Tremormessung         |

|        |         |                        |
|--------|---------|------------------------|
| 2. Tag | 8 h     | Clearance              |
|        |         | Tremormessung          |
|        |         | 12. Lithium-Bestimmung |
|        | 10 h    | 13.    "     -     "   |
|        | 11.30 h | Tremormessung          |
|        | 12 h    | 14. Lithium-Bestimmung |

Vor Einnahme der Lithium-Dosis mußte der Proband noch ein letztes Mal vor der danach beginnenden 24-stündigen Sammelperiode für Urin wasserlassen; die erste Tremormessung an diesem Tag wurde durchgeführt.

Unmittelbar vor der Tabletteneinnahme erfolgte die erste Kapillarblutentnahme zur Bestimmung des "so genannten Lithium-Ausgangswertes" im Serum. 13 weitere Entnahmen von Kapillarblut folgten im Abstand von 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Stunden (1. Tag) sowie nach 24, 26 und 28 Stunden (2. Tag). In den ersten Stunden nach der Lithium-Gabe wurde die Lithium-Serumkonzentration 1/2-stündlich bzw. stündlich kontrolliert, da in dieser Zeit der maximale Anstieg zu erwarten war.

Tremor wurde erneut 3 1/2, 5 1/2 und 12 Stunden nach der Verabreichung der einmaligen Lithium-Dosis gemessen sowie am nächsten Morgen, d. h. 24 und 27 1/2 Stunden danach (Abklingquote).

Die letzte Urinmenge für den 24-Stunden-Urin wurde am Morgen des 2. Versuchstages vor der ersten Kapillarblutentnahme abgegeben. Während der Urinsammelperiode notierte der Proband jeweils Art und Menge der zugeführten Getränke und Eßwaren. Ferner berichtete er über sein Befinden während des Versuches.

## 2. Untersuchungsgang bei chronischer Gabe von Lithium an Patienten

Das Vorgehen bei den Untersuchungsreihen über QUI-LONUM-RETARD und über VC 394 entsprach sich. Bei den Patienten beider Gruppen wurde nach Möglichkeit über circa 2 Wochen täglich, stets aber zur gleichen Zeit (direkt vor Einnahme der morgendlichen Lithium-Tablette um 8 h) Kapillarblut aus der Fingerbeere zur Lithium-Bestimmung entnommen. Nachdem über mehrere Tage hin die morgendliche Lithium-Serumkonzentration relativ konstant war, wurde am 13., 14. oder 15. Tag ein Tagesprofil bestimmt mit zusätzlichen Blutabnahmen über den Tag verteilt (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Stunden nach der morgendlichen Lithium-Einnahme). Sofort nach der letzten Blutentnahme (12. Std. = 20 Uhr) wurde dem Patienten die abendliche Lithium-Tablette verabreicht.

Mit Ausnahme von einer Patientin (I) wurde die Lithium-Medikation nach dem Tagesprofil für einige Tage unterbrochen. Nach dem Absetzen des Lithium-Präparates wurde die Lithium-Serumkonzentration bei der Mehrzahl der Patienten am nächsten Tag um 8 Uhr, 10 Uhr und 12 Uhr, d. h. 12, 14 und 16 Stunden nach der letzten Einnahme von 12,2 mval Lithium,

kontrolliert. Der Abfall der Lithium-Konzentration im Serum wurde durchschnittlich über 5 Tage (3 - 7 Tage) durch weitere morgendliche Kapillarblutentnahmen verfolgt.

Bei einigen Patienten konnte an bestimmten Tagen keine Blutprobe entnommen werden, da andere klinische Untersuchungen oder therapeutische Maßnahmen den Vorrang hatten. Die Serumwerte nach Absetzen des Lithium-Präparates konnten nicht immer bis zum Nullwert verfolgt werden.

Bestimmungen der Lithium-Clearance waren vorgesehen für den 1. Tag der Lithium-Einnahme sowie für den Tag, an welchem die Tagesprofilkurve erstellt werden sollte. Dazu mußte der Patient jeweils von 8 Uhr morgens dieses Tages an, ab der Einnahme der Lithium-Tablette, bis zum nächsten Morgen zur Tabletteneinnahme um 8 Uhr den 24-Stunden-Urin sammeln.

Der Tremor wurde bei jedem Patienten vom ersten bis zum letzten Versuchstag möglichst täglich um 12 Uhr, d. h. etwa zur Zeit der maximalen Serum-Lithium-Konzentration, gemessen.

Ferner versuchte jeder Patient täglich sein Befinden anhand eines vorgedruckten Bogens selbst zu beurteilen.

#### IV. BESTIMMUNGSMETHODE von LITHIUM

##### 1. Flammenphotometrie

Lithium färbt die Flamme rot; die Emissionslinie liegt bei 670,7 nm. Die flammenphotometrische Bestimmung von Lithium ist empfindlich, genau und spezifisch (1,7,33,34).

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Lithium-Bestimmungen wurde ein Zeiss-Flammenphotometer PF 5 benützt. Als Brenngas diente Azetylen; das Gerät wurde nach den Anweisungen des Herstellers bedient.

Die Skala war auf 1 : 50 verdünnte Lösungen geeicht; wurden Lösungen einer anderen Verdünnung verwendet, so mußte dies berücksichtigt werden.

Die Eichmarke der Skala lag bei 1,44 mval/l. Dieser Haupteichpunkt wurde jeweils mit der Haupteichlösung, der Nullpunkt jeweils mit der Blindlösung eingestellt.

Nach jeder 2. Probemessung wurde nachgeeicht.

##### 2. Verwendete Reagentien

a) Zur Herstellung der Stammlösung für die Lithium-Haupteichlösung wurden 53,2 mg Lithiumcarbonat (bis zur Gewichtskonstanz getrocknet) in einen 1000 ml Meßkolben gegeben und in wenig 0,1n Salzsäure gelöst. Dazu brachte man den Inhalt einer Ampulle Titrisol Merck Nr. 9976 und füllte mit aqua bidest bis zur Marke auf. Diese Lösung enthielt dann pro 100 ml 1 mg Li, 330 mg Na, 15 mg K, 10 mg Ca und 2 mg Mg.

b) Die Stammlösung für die Lithium-Blindlösung wurde durch Auffüllen des Inhalts einer Ampulle Titrisol Merck Nr. 9978 mit aqua bidest bis zu 1000 ml angefertigt. Die Elektrolytkonzentrationen in dieser Lösung lagen bei 330 mg Na/100 ml und 15 mg K/100 ml.

c) Die Lithium-Verdünnungslösung ergab sich aus dem Auffüllen einer Titrisol-Lösung Merck Nr. 9975, in welche 1260 mg Caesium-Chlorid eingewogen waren, auf 10 l Lösung mit destilliertem Wasser. In dieser Lösung waren weder Na, K, Ca noch Mg enthalten.

d) Die Gebrauchs-Lithium-Haupteichlösung war eine Verdünnung aus 1 Teil Stammlösung für die Lithium-Haupteichlösung und 49 Teilen Lithium-Verdünnungslösung.

e) Im gleichen Verhältnis (1 : 50) wurde die Stammlösung für die Lithium-Blindlösung mit Lithium-Verdünnungslösung zur Lithium-Gebrauchsblindlösung verdünnt.

f) Zwei flüssige Kontrollseren der Firma DADE wurden verwendet. Beide enthielten die Bestandteile des menschlichen Blutes in jeweils bekannter Konzentration und wurden genauso wie Blut- oder Serenproben behandelt.

$\alpha$ ) Das eine, LAB-trol, gab genaue Analysenwerte im Normalbereich mit einer Vertrauensgrenze von  $\pm 2$  Standardabweichungen. Was die Lithium-Konzentration anbelangt war LAB-trol, je nach Packung etwas variierend, für einen Wert um 0,7 mval/l Serum gültig.

$\beta$ ) PATHO-trol galt für eine höhere Lithium-

Konzentration um 1,4 mval/l Serum mit einer gewissen jeweils angegebenen Schwankungsbreite. Die konstanten und genauen Analysenwerte (Vertrauensbereich  $\pm 2$  Standardabweichungen) der übrigen Bestandteile lagen im pathologischen Bereich.

### 3. Lithium-Bestimmung im Serum

Die Bestimmung der Lithium-Konzentration im Blut erfolgte flammenphotometrisch. Bei der von uns angewendeten Mikromethode nach AMDISEN und SCHOU (1, 35) genügten hierzu circa 0,2 ml Blut aus der Fingerbeere.

Dieses wurde in EPPENDORF-Reaktionsgefäßen (1,5ml) zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abpipettiert und erneut in EPPENDORF-Reaktionsgefäßen zentrifugiert.

In dieser Weise aufbereitet konnte das Serum in den verschlossenen Gefäßen gekühlt bis zu einer späteren Messung einige Tage aufbewahrt werden. Vor der flammenphotometrischen Messung wurden die Proben in einem Verhältnis von 1 : 50 verdünnt; dies stimmte mit der Eichung der Skala des Flammenphotometers überein.

20  $\mu$ l des zu messenden Serums wurden mit einer entsprechend geeichten EPPENDORF-Pipette in ein EPPENDORF-Reaktionsgefäß einpipettiert, 980  $\mu$ l Lithium-Verdünnungslösung jeweils mit Hilfe eines Apparates (DILUSTATIK V, von BRAUN-MELSUNGEN) zugegeben.

Für alle Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. War die Differenz der Ergebnisse kleiner als 0,06 mval/Li/l, so wurde als Endwert das arithmetische Mittel verwendet. Bei größeren Schwankungen

(größer als 0.06 mval Li/l) wurden erneut 3 Verdünnungen des jeweiligen Serums angesetzt, wodurch der "wirkliche Wert" zu ermitteln war. An jedem Tag, an dem flammenphotometrische Serummessungen vorgenommen wurden, erstellten wir eine Eichkurve. Dazu wurden je 3 Ansätze eines Nullserums (Blut mit physiologischer Lithium-Konzentration von etwa 0,0043 mval/l (17,40) ), eines niedrigeren und eines höheren Kontrollserums (LAB-trol und PATHO-trol) bestimmt. Die Proben waren auf die gleiche Weise verdünnt worden wie die Lithium-haltigen Seren.

Die Eichkurve (Abb. 1) läßt eine lineare Beziehung zwischen den an der Skala des Flammenphotometers abgelesenen und den tatsächlichen Lithium-Werten erkennen.

Alle gemessenen Werte wurden jeweils auf die entsprechende Eichkurve bezogen.

#### 4. Lithium-Bestimmung im Urin

Aus der Literatur (1,7,12,13) ist bekannt, daß bei der flammenphotometrischen Messung von Lithium im Urin durch Interferenz mit anderen Elektrolyten sich Verfälschungen des reellen Lithium-Wertes im Sinne eines Anstiegs der Emission ergeben.

Je größer der Anteil an Urin gegenüber dem der Verdünnungslösung in einer Probe, desto stärker ist die auftretende Interferenz. Ein höherer Urinanteil in der Probe bedeutet nämlich rein quantitativ mehr Elektrolyte in dieser Probe, und gerade diese Elektrolyte verursachen die Interferenz. Deshalb verdünnten wir Nullurin bis zu dem Wert, bei dem die Konzentration der normalerweise im Urin

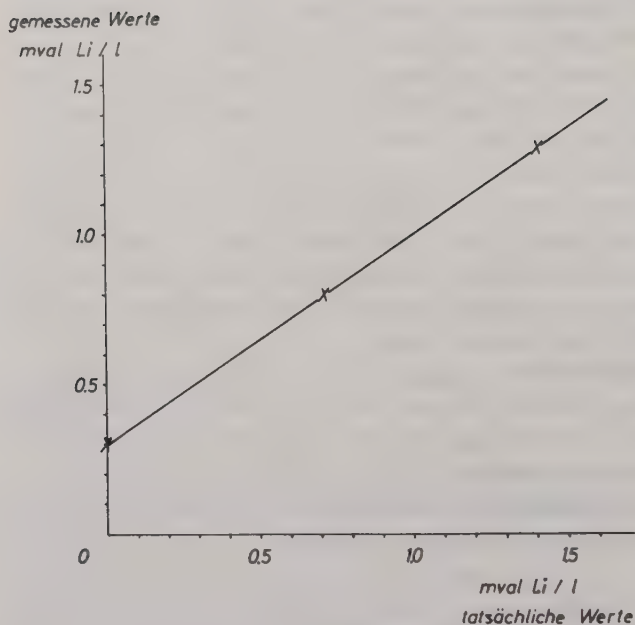


Abb. 1: Eichkurve für Lithium-Bestimmungen im Serum

enthaltenen Elektrolyte so klein war, daß sie bei der Messung keine Interferenz mehr verursachten bzw. diese zu vernachlässigend klein war.

Aus unseren Ergebnissen (siehe Tabelle 2) ist ersichtlich, daß bei Nullurin (Urin, der Li nur in physiologischer Konzentration enthält) ab Verdünnungen von 1 : 250 und mehr praktisch kein Ausschlag auf der Lithium-Skala des Flammenphotometers mehr abzulesen ist. Bei diesen Verdünnungsverhältnissen verschwindet also die störende In-

Tab. 2: Verdünnungsreihen von Nullurin mit spezieller Lithium-Verdünnungslösung

| Verdünnungsverhältnis<br>Urin : Li-Verd.-Lsg. | "Tatsächl." Li-Konzentration<br>in den versch. Nullurinproben |      |      |      |      |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
|                                               | a)                                                            | b)   | c)   | d)   | e)   |
|                                               | (mval Li / l)                                                 |      |      |      |      |
| 1 : 50                                        | 0,14                                                          | 0,09 | 0,10 | 0,17 | 0,12 |
| 1 : 100 <sup>x</sup>                          | 0,09                                                          | 0,06 | 0,05 | 0,10 | 0,07 |
| 1 : 250 <sup>x</sup>                          | 0,05                                                          | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,00 |
| 1 : 500 <sup>x</sup>                          | 0,00                                                          | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 1 : 1000 <sup>x</sup>                         | 0,00                                                          | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

<sup>x</sup> = bei diesen Verdünnungen wurden die am Flammenphotometer abgelesenen Werte entsprechend der Eichung der Lithium-Skala auf Verdünnungen von 1 : 50 umgerechnet.

terferenz, so daß im Falle eines Urins von einem mit Lithium behandelten Patienten die "tatsächliche" Lithium-Konzentration angezeigt wird.

Zur Bestimmung des Lithium-Gehaltes in den verschiedenen 24-Stunden-Sammelurinen wurde von jedem Urin eine doppelte Verdünnungsreihe (nach dem in Tab. 3 angegebenen Schema) angesetzt. Der Urin wurde mit der gebräuchlichen Lithium-Verdünnungslösung verdünnt. Die abgelesenen Werte wurden mit Bezug auf die Einstellung des Gerätes auf Verdünnungsverhältnisse von 1 Teil Probe zu 49 Teilen Verdünnungslösung umgerechnet. Aus den berechneten "wirklichen" Werten wurden die Mittelwerte der jeweiligen Doppelpbestimmungen abgeleitet. Die 3 Mittelwerte der verschiedenen Verdünnungen

Tab. 3: Schema zum Ansetzen der Urin-Verdünnungsreihen zur Lithiumbestimmung

| Verdünnungs-<br>verhältnis<br>Urin:Li-Ver-<br>dünnungs-<br>lösung | an der Skala<br>d. Flammen-<br>photometers<br>abgelesene<br>Werte | Umrechnungs-<br>faktor zur<br>Berücksich-<br>tigung der<br>Eichung der<br>Skala | berechnete<br>"wirkliche"<br>Werte<br>(mval/l Urin) |   |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---|
|                                                                   |                                                                   |                                                                                 | Probe                                               |   |
|                                                                   |                                                                   |                                                                                 | 1                                                   | 2 |
| 1 : 250                                                           |                                                                   | x 5                                                                             |                                                     |   |
| 1 : 500                                                           |                                                                   | x 10                                                                            |                                                     |   |
| 1 : 1000                                                          |                                                                   | x 20                                                                            |                                                     |   |

x = multiplizieren mit ...

wurden wiederum gemittelt. Der so erhaltene Wert wurde als "tatsächliche" Lithium-Konzentration im Urin in mval/l Urin betrachtet.

Verdünnungsreihen für den einzelnen Urin wurden angesetzt, um die Werte in sich zu kontrollieren.

Die Berechnung der Lithium-Clearance erfolgte nach der Formel:

$$C_{Li} = \frac{U_{Li} \times V_U}{P_{Li}}$$

für  $C_{Li}$  = Li-Clearance

$U_{Li}$  = mittlere Li-Konzentration im Urin in der Zeiteinheit

$P_{Li}$  = mittlere Li-Konzentration im Plasma in der Zeiteinheit

$V_U$  = Volumen des Urins in der Zeiteinheit

Für die Clearance-Bestimmung war es notwendig, den mittleren Wert der Lithium-Konzentration im Plasma über die Zeit der Urinsammelperiode zu kennen.

In unserem Falle waren dies 24 Stunden. Das Sammeln

des Urins war stets an Tagen angesetzt, an denen die Lithium-Konzentration im Serum mehrere Male (Tagesprofilkurven) bestimmt wurde. Die gesuchte mittlere Plasmakonzentration für 24 Stunden wurde über das Integral errechnet.

Den gesunden Probanden wurden die Lithium-Tabletten in einer einmaligen Dosis zu Beginn der 24-stündigen Sammelperiode für Urin verabreicht. Die mittlere Lithium-Plasmakonzentration ergab sich aus der über 24 Stunden aufgezeichneten Tagesprofilkurve. Die Patienten erhielten im 12-stündigen Abstand je eine Lithium-Tablette, und zwar je zu Beginn und in der Mitte der 24-stündigen Urinsammelperiode. Die Lithium-Serumkonzentrationen wurden nach Gabe der morgendlichen Lithium-Tablette (8<sup>00</sup> h) bis zur Einnahme der Abenddosis (20<sup>00</sup> h) verfolgt; für die der abendlichen Lithium-Verabreichung folgenden 12 Stunden (Nacht) ist die Lithium-Konzentration im Serum nur zu Beginn und am Ende dieser Zeitspanne bekannt. Da wir aber annehmen, daß die Kurve der Serum-Lithium-Konzentrationen während der Nacht (zweite 12-Stunden-Periode) derjenigen am Tag (erste 12-Stunden-Periode) entspricht, betrachteten wir den für den Tag errechneten Wert für die mittlere Lithium-Plasmakonzentration zugleich als denjenigen, welcher über 24 Stunden (Tag und Nacht) gültig ist und benützen ihn zur Berechnung der Lithium-Clearance.

## V. ERFASSUNG von NEBENWIRKUNGEN

### 1. Tremormessung

#### a) Allgemeines zur Tremormessung

Zur Tremormessung wurde ein Gerät von Prof. JAHNKE verwendet. Das Tremormeter bestand aus einer horizontal stehenden Lochplatte mit insgesamt 19 Löchern. Die Lochgröße nahm von rechts nach links zu und reichte von 0,9 - 10 mm. Die Lochskala wurde auf die Schulterhöhe des Probanden eingestellt. Dieser versuchte, eine eingeführte Metallnadel von 1 mm Durchmesser für 20 sec in das betreffende Loch zu halten. Dabei bemühte er sich, die Nadel ohne Aufstützen des Armes in dem entsprechenden Loch zu zentrieren. Jede Berührung des Lochrandes löste einen Zählimpuls aus. Die Gesamtzahl der in der Zeiteinheit für ein bestimmtes Loch ausgelösten Impulse wurde durch ein elektrisches Zählwerk registriert.

#### b) Tremormessung bei den gesunden Probanden

Bei den gesunden Versuchspersonen wurde der Test folgendermaßen durchgeführt:

- Die Testzeit betrug pro Loch 20 sec mit Intervallen von je 10 sec zwischen den Löchern.
- In einem ersten Durchgang vom großen zum kleinen Loch wurden dem Probanden die Löcher Nr. 3, 7, 11 und 15 angesagt.
- Nach einer fünfminütigen Pause erfolgte der Durchgang in umgekehrter Reihenfolge, nämlich von Loch Nr. 15 (klein) über die Löcher Nr. 11 und 7 zu Loch Nr. 3 (groß).

Zur Auswertung wurden die Anschläge beider Durchgänge addiert. Die Ergebnisse der einzelnen Tests,

welche zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Lithium-Einnahme durchgeführt worden waren, wurden miteinander verglichen.

### c) Tremormessung bei den Patienten

Für die Patientengruppe war der Test anders aufgebaut:

- In einem ersten Durchgang von den großen zu den kleinen Löchern wurden die in den Löchern Nr. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 und 17 jeweils innerhalb von 15 sec ausgelösten Impulse gezählt.
- Beim zweiten Durchgang von den kleinen zu den großen Löchern wurden die Anschläge in den Löchern Nr. 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4 und 2 registriert. Die Testzeit war ebenso je 15 sec.

Das Intervall zwischen den einzelnen Löchern war je 10 sec. Um Ermüdung auszuschalten wurde bei beiden Durchgängen aber nach jedem 3. Loch eine einminütige Pause eingelegt. Der Abstand zwischen erstem und zweitem Durchgang betrug 5 Minuten.

Für die Auswertung wurde die Gesamtfehlerzahl bei der Durchgänge ermittelt. Die Ergebnisse der Tremormessungen an den verschiedenen Tagen der Versuchsreihe wurden zueinander sowie zu den bei den Voruntersuchungen erhaltenen Werten in Beziehung gestellt.

## 2. Aufzeichnungen von Nebenwirkungen

a) Die gesunden Probanden machten während der Dauer des Versuchs Aufzeichnungen über ihr Befinden. Den Probanden wurden folgende Symptome angeboten: Benommenheit, Müdigkeit, verminderte Konzentrations-

fähigkeit, Gereiztheit, innere Unruhe und Nervosität, Druckgefühl hinter den Augen und verschwommenes Sehen, leichte Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, fader Mundgeschmack und Durst.

b) Den Patienten der beiden Versuchsgruppen standen täglich Selbstbeurteilungsbögen zur Verfügung (Abb. 2).

SELBST-BEURTEILUNGS-BÖGEN BEI LITHIUMTHERAPIE

Names.....

Datum.....

Medikation: a) tags .....

b) nachts .....

|                                          | vor-<br>morgens<br>6-11 h | morgens<br>11-12 h       | nach-<br>mittags<br>12-17 h | abends<br>17-0 h         | Bemerkungen<br>des Untersuchers |
|------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Allg. Unwohlsein<br>Abgeschlagenheit     | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Müdigkeit                                | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Nervosität                               | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Reizbarkeit                              | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Verminderte Konsen-<br>trationsfähigkeit | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Schwindel                                | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Kopfschmerz                              | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Druckgefühl hinter<br>den Augen          | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Übelkeit                                 | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Fader Mundgeschmack                      | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| trockener Mund                           | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Brechreiz                                | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Schwitzen                                | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Vermehrter Durst                         | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Polsig-kribbles<br>Gefühl im Gesicht     | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |
| Zittern der Hände                        | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |                                 |

Abb. 2: Selbstbeurteilungsbogen für Patienten

In einer Liste, in der die wichtigsten Lithium-Nebenwirkungen aufgeführt waren, vermerkte der Patient die von ihm im Verlauf des Tages gegebenenfalls beobachteten Nebenwirkungen unter QUILONUM-RETARD bzw. unter VC 394.

Für die Auswertung war entscheidend, welche Nebenwirkungen der Patient während der Lithium-Periode, nicht aber bei den Voruntersuchungen sowie nach Absetzen des Lithiums angegeben hatte. Nicht berücksichtigt wurden Beschwerden, über die der einzelne sowohl vor Beginn als auch während sowie nach Absetzen der Lithium-Medikation klagte.

## D. E R G E B N I S S E

## I. EINMALIGE GABE von LITHIUM an GESUNDE PROBANDEN

1. Akute Gabe von QUILONUM-RETARD und VC 394 an je  
sieben gesunde Probanden

a) Lithium im Serum

Tabelle 1 des Anhangs zeigt eine Aufstellung der im Rahmen des Tagesprofils bestimmten Serum-Lithium-Werte der einzelnen Probanden. Die jeweils für die 7 Probanden einer Untersuchungsreihe gemittelten Werte der Serum-Lithium-Konzentrationen sind mit den Standardabweichungen in Tab. 4 eingetragen.

Obwohl bei der Untersuchung über QUILONUM-RETARD der Ausgangswert der Serum-Lithium-Konzentration unmittelbar vor der Tabletteneinnahme bei 6 Probanden gleich Null ist, beträgt der Mittelwert für 7 Probanden 0,02 mval Li/l Serum. Dies ergibt sich daraus, daß ein Proband (G) fünf Tage vor der Einnahme von QUILONUM-RETARD bereits an der Untersuchung über VC 394 teilgenommen hatte. Seine Serum-Lithium-Konzentration lag bei Beginn der Testreihe mit QUILONUM-RETARD bei 0,12 mval Li/l. Der durch die Gabe von QUILONUM-RETARD verursachte Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration propfte sich bei ihm auf diesen Ausgangswert auf.

Bei der Untersuchung über VC 394 finden wir als Ausgangswert der Serum-Lithium-Konzentration unmittelbar vor der Einnahme der einmaligen Dosis von 2 Tabletten VC 394 einen mittleren Wert von 0,06 mval Li/l Serum. Zu begründen ist dieser Wert dadurch, daß 6 der 7 Probanden bereits 6 Tage zuvor 2 Tabletten QUILONUM-RETARD erhalten hatten.

Tab. 4: Mittelwerte  $\bar{m}$  der Serum-Lithium-Konzentrationen der 7 gesunden Probanden nach einmaliger Gabe von  
 a) 2 Tabl. QUILONUM-RETARD (24,4 mval Li) bzw.  
 b) 2 Tabl. VC 394 (24,4 mval Li)  
 mit Angabe der Standardabweichung s

| zeitl. Abstand der<br>Lithium-Best. von<br>der Li-Verabreichung<br>( STUNDEN ) | a) QUIL.-RET. |      | b) VC 394 |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|-----------|------|
|                                                                                | $\bar{m}$     | s    | $\bar{m}$ | s    |
| ( mval Li / l Serum )                                                          |               |      |           |      |
| 0                                                                              | 0,02          | 0,04 | 0,06      | 0,04 |
| 1/2                                                                            | 0,14          | 0,12 | 0,15      | 0,07 |
| 1                                                                              | 0,54          | 0,18 | 0,21      | 0,06 |
| 2                                                                              | 0,76          | 0,17 | 0,33      | 0,16 |
| 3                                                                              | 0,82          | 0,14 | 0,40      | 0,12 |
| 4                                                                              | 0,89          | 0,23 | 0,39      | 0,15 |
| 5                                                                              | 0,76          | 0,23 | 0,34      | 0,12 |
| 6                                                                              | 0,69          | 0,21 | 0,36      | 0,11 |
| 8                                                                              | 0,51          | 0,16 | 0,32      | 0,12 |
| 10                                                                             | 0,41          | 0,12 | 0,29      | 0,12 |
| 12                                                                             | 0,31          | 0,11 | 0,24      | 0,06 |
| 24                                                                             | 0,22          | 0,09 | 0,19      | 0,05 |
| 26                                                                             | 0,19          | 0,08 | 0,15      | 0,05 |
| 28                                                                             | 0,16          | 0,07 | 0,11      | 0,06 |

Bei einer anzunehmenden Halbwertszeit von circa 24 Stunden (6,8,9,34) erklärt sich für den 7. Tag nach Einnahme einer Lithium-Dosis von 24,4 mval durchaus eine Lithium-Restkonzentration im Serum im Bereich der von uns gemessenen Werte.

Diese Lithium-Ausgangs-Konzentration ist bei den im Folgenden angeführten Lithium-Serum-Konzentrationen stets mit in Erwägung zu ziehen.

In Abbildung 3 sind die in Tab. 4 angegebenen Mittelwerte der jeweils 7 Probanden beider Untersuchungsreihen in Kurvenform aufgezeichnet; die Standardabweichungen sind eingetragen.

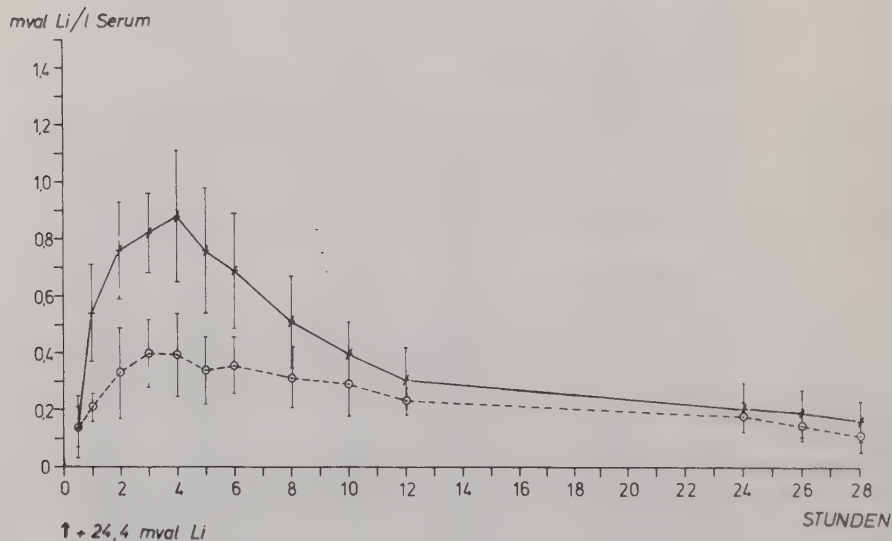


Abb. 3: Mittelwerte  $\bar{m}$  und Standardabweichungen  $s$  der Serum-Lithium-Konzentrationen nach einmaliger Gabe von 2 Tabletten  
 a) QUILONUM-RETARD (X) bzw.  
 b) VC 394 (O) an 7 gesunde Probanden

Im Verlauf der Kurven lassen sich verschiedene Phasen erkennen. Bei der für QUILONUM-RETARD ermittelten Kurve folgt einem steilen Anstieg mit

einer Abflachung zum Maximum hin ein anfangs rascherer, sich aber allmählich verlangsamender Abfall. Der Maximalwert der Serum-Lithium-Konzentration ist im Mittel etwa 4 Stunden nach Verabreichung des Lithium-Präparates erreicht.

Im Vergleich zur QUILONUM-RETARD-Kurve ist bei der für VC 394 ermittelten Kurve ein weniger steiler Anstieg zu verzeichnen. Die Kuppel mit dem Maximalwert als Scheitel ist relativ flach. Der sich anschließende Abfall der Kurve zeigt nur ein geringes Gefälle, das sich im weiteren Verlauf der Kurve noch etwas abschwächt. Den Gipfelpunkt erreicht die VC 394-Kurve circa 3 Stunden nach der Lithium-Verabreichung. Der Wert der 4. Stunde unterscheidet sich kaum vom Maximalwert; er liegt nur um ein wenig tiefer.

Für die zeitliche Lage der Maxima der Serum-Lithium-Konzentration errechnet sich für die 7 Probanden nach Gabe von QUILONUM-RETARD ein mittlerer Wert  $\bar{m}$  von 3 Stunden und 40 Minuten (Standard-Abweichung 0,97), nach Gabe von VC 394 ein mittlerer Wert  $\bar{m}$  von 3 Stunden und 5 Minuten (Standard-Abweichung 0,73).

Bei der Testreihe über QUILONUM-RETARD findet sich im Mittel ein Anstieg  $\bar{m}$  der Serum-Lithium-Konzentration (= Differenz zwischen Maximal- und Ausgangswert) von 0,92 mval Li/l Serum (Stand.-Abw. 0,17), bei der Testreihe über VC 394 ein Anstieg  $\bar{m}$  von 0,36 mval Li/l Serum (Stand.-Abw. 0,12).

Die Tagesdurchschnittskonzentrationen beziehen sich auf einen Zeitraum von 24 Stunden (Messungen von der 0.-24. Stunde nach Verabfolgung der Lithium-Dosis) und wurden an Hand der Tagesprofilkurven über das Integral bestimmt. Der gemeinsame Mittelwert  $\bar{m}$

der Tagesdurchschnittskonzentrationen für die 7 Probanden einer Untersuchungsgruppe beläuft sich nach Gabe von QUILONUM-RETARD auf 0,45 mval Li/l Serum (Stand.Abw. 0,12), nach Gabe von VC 394 auf 0,26 mval Li/l Serum (Stand.-Abw. 0,07).

Bezüglich der Einzelwerte der verschiedenen Probanden hinsichtlich der drei oben angeführten Parameter in beiden Untersuchungsreihen sei auf den Anhang, Tabelle 2, verwiesen

#### b) Lithium im Urin

Die Ergebnisse, welche wir über

- die Lithium-Menge im 24-Stunden-Urin (Sammelperiode 0.-24. Std. nach Verabreichung der Lithium-Dosis),
- die Lithium-Ausscheidung pro 24 Stunden in Prozent der gegebenen Dosis von 24,4 mval Li,
- die Lithium-Clearance sowie
- das Verhältnis von Lithium-Clearance zu Kreatinin-Clearance (= Exkretionsfraktion)

erhielten, sind in Tabelle 3 des Anhangs zusammengefaßt. Die 7 gesunden Versuchspersonen scheiden in der Untersuchungsreihe über QUILONUM-RETARD durchschnittlich 10,51 mval Li (St.abw. 1,09) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme von 24,4 mval Li mit dem Urin aus, in der Untersuchungsreihe über VC 394 dagegen 7,45 mval Li (St.abw. 1,98). Bei QUILONUM-RETARD entspricht dies einer Lithium-Ausscheidung von 43,11 % (St.-abw. 4,53) der verabfolgten Lithium-Dosis; bei VC 394 bedeutet dies einen Anteil von 30,54 % (St.-abw. 8,11) der verabreichten Dosis. Der mittlere Wert der Lithium-Clearance der 7 Probanden beläuft sich auf 17,87

ml/min (St.abw. 6,76) bei der Untersuchung über QUILONUM-RETARD und auf 20,61 ml/min. (St.abw. 5,01) bei der Untersuchung über VC 394. Die Exkretionsfraktion beträgt im Mittel 0,175 (St.-abw. 0,083) für die erstgenannte und 0,148 (St.-abw. 0,039) für die zweitgenannte Untersuchungsreihe.

## 2. Vergleich der Ergebnisse der gesunden Probanden nach Gabe von QUILONUM-RETARD mit denjenigen nach Gabe von VC 394 mit Hilfe des T-Tests

Mit Hilfe des T-Tests nach STUDENT wurden die Ergebnisse, die wir in der Versuchsanordnung mit QUILONUM-RETARD erhielten, mit denen verglichen, welche sich bei den Untersuchungen über VC 394 ergaben.

### a) Lithium im Serum

Stellen wir die Tagesprofilwerte der 7 Probanden unter QUILONUM-RETARD den Tagesprofilwerten derselben 7 Probanden unter VC 394 im ungepaarten T-Test gegenüber, so ergibt sich eine Abweichung der Werte voneinander. Die höchste Signifikanz für diese Abweichung ist für die zwischen der 1. und 5. Stunde nach Tablettengabe gemessenen Werte feststellbar. Zu den anderen Zeitpunkten ist die Signifikanz geringer oder nicht gegeben. Die Einzeldaten sind aus Tabelle 4 des Anhangs zu ersehen; bezüglich der graphischen Darstellung siehe Abb. 3 (Seite 28). Der signifikante Unterschied der Ausgangswerte (o. Std.) erklärt sich aus der Tatsache, daß bei 6 der Probanden (A-F) bei Beginn der Untersuchungen über VC 394 durch die vorangehende Verabreichung

von QUILONUM-RETARD noch eine Lithium-Restkonzentration im Serum vorhanden war. Bei Proband G lagen die Verhältnisse genau umgekehrt.

Ein Vergleich der Tagesdurchschnittskonzentrationen der verschiedenen Probanden unter QUILONUM-RETARD (siehe Anhang, Tab. 2) gegenüber denjenigen unter VC 394 (siehe Anhang, Tab. 2) ergibt im ungepaarten T-Test einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,005$ ).

Bezüglich der Unterschiede der Maximalwerte der Serum-Lithium-Konzentration der 7 Probanden unter QUILONUM-RETARD gegenüber denjenigen unter VC 394 gibt der ungepaarte T-Test eine hohe Signifikanz an ( $p < 0,0005$ ). Dasselbe gilt für die entsprechenden Differenzen zwischen Maximal- und Ausgangswerten der Serum-Lithium-Konzentrationen ( $p < 0,0005$ ).

Für die zeitliche Lage der Maxima der Serum-Lithium-Konzentrationen nach Gabe von QUILONUM-RETARD bzw. von VC 394 läßt sich kein signifikanter Unterschied feststellen ( $p < 0,15$ ).

Vergleichen wir im gepaarten T-Test jeweils die Serum-Lithium-Werte eines Probanden unter QUILONUM-RETARD mit denen desselben Probanden nach Gabe von VC 394, so ermitteln wir für alle Probanden zusammen einen durchschnittlichen p-Wert unter 0,01. Die Tagesprofilkurven der beiden Lithium-Präparate sind also in ihrem Verlauf bei der gleichen Versuchsperson signifikant voneinander verschieden; die Unterschiede sind bei den verschiedenen Probanden verschieden groß (Einzelangaben siehe Anhang, Tabelle 5).

b) Lithium im Urin

Wenden wir den ungepaarten T-Test auf die Daten an, die wir bezüglich der Lithium-Ausscheidung im Urin bestimmt haben (siehe Anhang, Tab. 3), und vergleichen diese getrennt nach den beiden Lithium-Präparaten jeweils für alle gesunden Probanden miteinander, so finden wir:

- für die Lithium-Menge im 24-Stunden-Urin (0.-24. Std. nach Tabl.-Gabe) einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Präparaten (  $p < 0,0025$  );
- für die Lithium-Ausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden, prozentual gesehen bezüglich der zugeführten Lithium-Dosis, denselben p-Wert von  $< 0,0025$ ;
- die Lithium-Clearance unter QUILONUM-RETARD ist derjenigen bei Gabe von VC 394 vergleichbar (  $p < 0,25$  );
- signifikante Abweichungen bezüglich der Exkretionsfraktionen bei Verabreichung der verschiedenen Lithium-Präparate ergeben sich ebenfalls nicht (  $p < 0,25$  ).

Vergleichen wir an Hand des gepaarten T-Tests jeweils für jeden einzelnen Probanden dessen Lithium-Ausscheidung im Urin nach Einnahme von QUILONUM-RETARD mit derjenigen nach Einnahme von VC 394, so läßt sich im Mittel für alle Probanden feststellen:

- die Lithium-Menge im 24-Stunden-Sammelurin bei QUILONUM-RETARD liegt höher als diejenige bei VC 394 (  $p < 0,0025$  );
- derselbe P-Wert von  $< 0,0025$  ergibt sich für die prozentuale Ausscheidung von Lithium im Urin innerhalb der ersten 24 Stunden (gegeben-

ne Lithium-Dosis = 100 %). Bei QUILONUM-RETARD liegt der Prozentsatz höher als bei VC 394;

- der Unterschied zwischen der Lithium-Clearance der einzelnen Probanden unter QUILONUM-RETARD und derjenigen von VC 394 ist im Schnitt kaum signifikant (  $p < 0,10$  );
- die Exkretionsfraktionen bei den verschiedenen Untersuchungsreihen sind nicht signifikant voneinander verschieden (  $p < 0,15$  ).

## II. CHRONISCHE GABE von LITHIUM an PATIENTEN

### 1. Chronische Gabe von QUILONIM-RETARD und VC 394 an je sieben Patienten

#### a) Lithium im Serum

\*) Die Lithium-Konzentration im Serum wurde von Beginn der Lithium-Medikation an täglich um 8 h morgens kontrolliert. Die Werte, die sich für die Patienten beider Untersuchungsgruppen während sowie nach Absetzen der Lithium-Medikation ergaben, sind in Tabelle 6 des Anhangs zusammengestellt. In der Untersuchungsgruppe über QUILONUM-RETARD konnte ein Patient (VII) nicht in die Auswertung miteinbezogen werden, da er an den Tagen III, V und VII jeweils die abendliche Lithium-Tablette nicht einnahm. Die morgendlichen Serum-Lithium-Bestimmungen in der genannten Gruppe wurden nach Abbruch der Lithium-Medikation für 6 Patienten ermittelt.

Die graphische Darstellung der in Tab. 6 des Anhangs aufgeführten Mittelwerte jeder der beiden Patientengruppen zeigt Abbildung 4.

Beide Kurven zeigen zu Beginn einen relativ steilen Anstieg, welcher bei der für VC 394 ermittelten Kurve ab Tag III stärker abflacht als bei der für QUILONUM-RETARD gefundenen Kurve. Vom 5. Tag der Lithium-Medikation an liegen alle Meßwerte im Bereich einer  $\pm 10$  %-igen Abweichung vom gefundenen mittleren Endwert der jeweiligen Kurve. Dieser beträgt für die QUILONUM-RETARD-Kurve 0,74 mval Li/l Serum und 0,68 mval Li/l Serum für die VC 394-Kurve. Im Organismus scheint jeweils ein "steady-state" zwischen Lithium-Aufnahme und -Ausscheidung vorzuliegen. Beide Kurven oszillieren je um einen

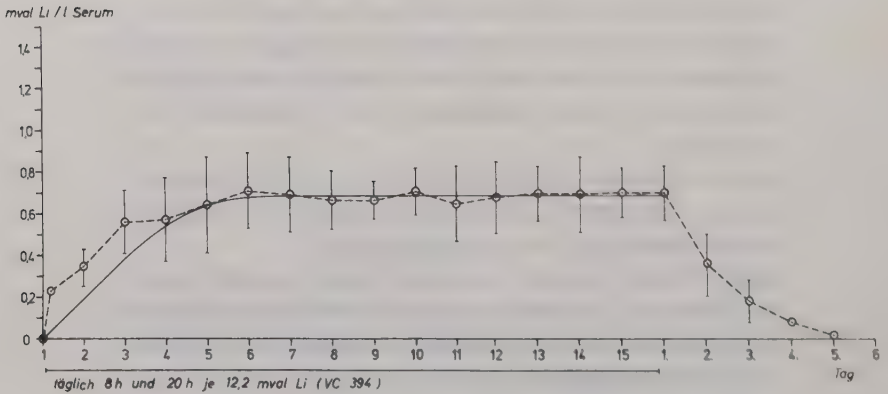
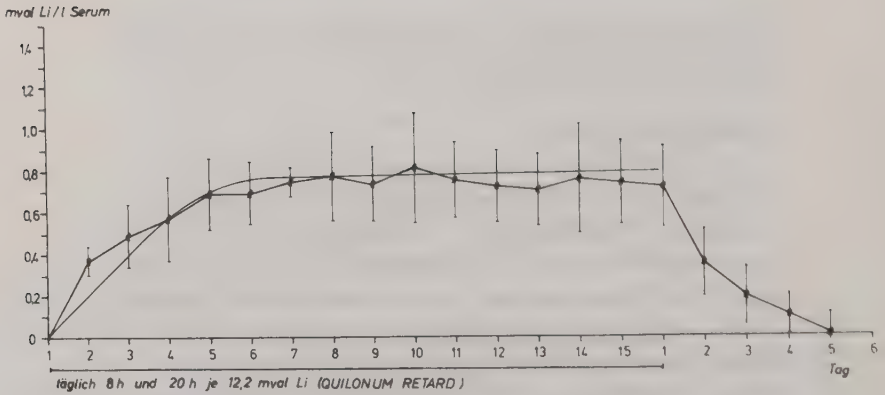


Abb. 4: Mittelwerte  $\bar{m}$  und Standardabweichungen  $s$  der morgendlichen Serum-Lithium-Konzentrationen (8 h) bei täglicher Gabe von 2 Tabletten

a) QUILONUM-RETARD (X) bzw.

b) VC 394 (O) an Patienten sowie nach Absetzen der Präparate

— Kurve, die einer e-Funktion entspricht

idealisierten Verlauf, welcher einer e-Funktion entspricht.

Einen Überblick über die Höhe des Gleichgewichtswertes der verschiedenen Patienten beider Untersuchungsgruppen sowie den Tag, von dem an dieser Endwert in etwa erreicht ist, vermittelt Tab. 7 des Anhangs.

Den gleichförmigen Abfall der Lithium-Konzentration im Serum nach Absetzen von QUILONUM-RETARD bzw. VC 394 verdeutlicht Abbildung 5. Die für die Patientenkollektive gemittelten Werte wurden semilogarithmisch dargestellt.

Die biologische oder Eliminationshalbwertszeit  $T_{1/2}$  wurde nach folgender Formel berechnet:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad \text{für} \quad k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$$

wobei  $y_1$  und  $y_2$  bestimmte Serum-Lithium-Konzentrationen zu den Zeiten  $t_1$  und  $t_2$  sind.

Im Durchschnitt finden wir für das Kollektiv unter QUILONUM-RETARD eine Halbwertszeit für Lithium von 26 Stunden und 24 Minuten; bei der Patientengruppe unter VC 394 ist die Lithium-Serum-Konzentration  $y_1$  nach einer Zeitspanne ( $t_2 - t_1$ ) von im Mittel 22 h 27 min auf die Hälfte  $y_2$  des betrachteten Wertes  $y_1$  abgesunken. Angaben über die Eliminationshalbwertszeit der einzelnen Patienten sind Tabelle 8 des Anhangs zu entnehmen.

**β)** Etwa 2 Wochen nach Beginn der Lithium-Medikation wurden Tagesprofile der Serum-Lithium-Konzentrationen erstellt. Eine Übersicht über die Tagesprofilwerte der einzelnen Patienten beider Untersuchungsgruppen gibt Tabelle 9 des Anhangs. Der Verlauf der für die Patientengruppe unter QUI-

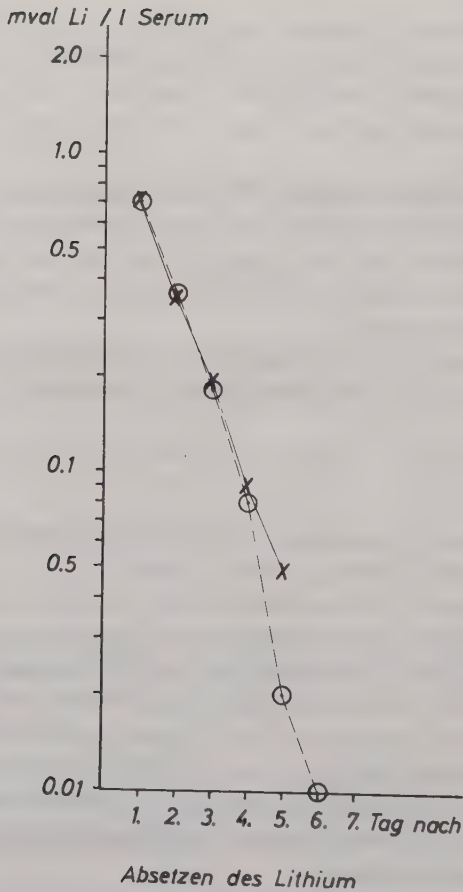


Abb. 5: Durchschnittlicher Abfall der Serum-Lithium-Konzentration bei der Patientengruppe  
 a) unter QUILONUM-RETARD ( X ) bzw.  
 b) unter VC 394 ( ⊙ )  
 nach Absetzen des Lithium-Präparates

LONUM-RETARD bzw. unter VC 394 jeweils gemittelten Tagesprofilkurve ist in Abbildung 6 wiedergegeben.

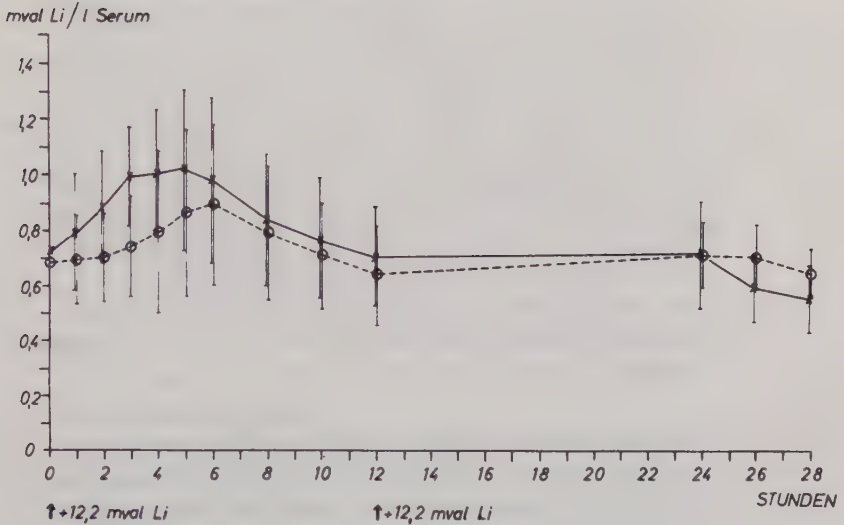


Abb. 6: Mittelwerte  $\bar{m}$  und Standardabweichungen  $s$  der Tagesprofilkurven der Patientengruppe  
 a) unter QUILONUM-RETARD (X) bzw.  
 b) unter VC 394 (⊙)

Die Tagesprofilkurve, die für die Patientengruppe unter QUILONUM-RETARD gemittelt wurde, wird nach einem anfänglich steilen Anstieg zum Maximum hin flacher. In der Phase des Abfalls folgt auf ein steileres Gefälle ein flacheres.

Die für die Patientengruppe unter VC 394 gemittelte Tagesprofilkurve steigt innerhalb der ersten 2

Stunden nach der Lithium-Einnahme nur minimal an. Der Anstieg versteilert sich dann, flacht jedoch nach der 5. Stunde zum Maximum hin wieder ab. Zur 6. Stunde ist der Maximalwert erreicht. Der folgende Abfall ist relativ gleichmäßig und flach. Da über Nacht keine Messungen der Serum-Lithium-Konzentrationen durchgeführt wurden, lassen sich bei beiden gemittelten Tagesprofilkurven keine exakten Aussagen machen über ihren Verlauf von der 12. bis zur 24. Stunde (bezogen auf die erste Messung im Rahmen des Tagesprofils), also nach erneuter Gabe von je 12,2 mval Li an die Patienten. Ein den Kurven zwischen 0. und 12. Stunde jeweils ähnlicher Verlauf ist jedoch wahrscheinlich. Das Niveau des folgenden Morgenwertes der Serum-Lithium-Konzentration entspricht bei beiden Kurven demjenigen des Ausgangswertes des Tagesprofils.

Die zeitliche Lage sowie die Höhe des Maximalwertes der Tagesprofilkurven der einzelnen Patienten beider Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 10 des Anhangs festgehalten. Aus ihr sind ferner die Ausgangswerte der Serum-Lithium-Konzentration bei Beginn des Tagesprofils, die Tagesdurchschnittskonzentrationen während der ersten 12 Stunden des Tagesprofils sowie die Differenzbeträge aus Maximal- und Ausgangswert der Serum-Lithium-Konzentrationen ersichtlich.

Im Durchschnitt erreichen die Patienten unter QUI-LONUM-RETARD nach einer Zeitspanne von 4 Stunden und 12 Minuten (St.abw. 1,07) das Maximum der Tagesprofilkurve, die Patienten unter VC 394 nach 5 Stunden (St.abw. 1,1). Berücksichtigen wir das Ausgangsniveau der Serum-Lithium-Konzentration beim Tagesprofil, so ergibt sich für die Gesamtheit der

Patienten unter QUILONUM-RETARD ein mittlerer Abstand des Ausgangswertes zum Maximum von 0,40 mval Li/l Serum (St.abw. 0,14) und für die Patienten unter VC 394 von 0,23 mval Li/l Serum (St.abw. 0,15).

Die mittlere Serum-Lithium-Konzentration (= Tagesdurchschnittskonzentration) berechneten wir für jeden Patienten über das Integral und bezogen sie auf einen Zeitraum von 12 Stunden nach der morgendlichen Tabletteneinnahme. Der mittlere Wert für das Patientenkollektiv unter QUILONUM-RETARD liegt bei 0,87 mval Li/l Serum (St.abw. 0,21), derjenige für das Patientenkollektiv unter VC 394 bei 0,76 mval Li/l Serum (St.abw. 0,22).

#### b) Lithium im Urin

α) In Tabelle 11 des Anhangs sind die Daten der ersten Sammelperiode für Urin (Tag I, 8 h bis Tag II, 8 h) angeführt.

Bei Patient VII der QUILONUM-RETARD-Gruppe liegen keine Daten vor, da er den Nachturin nicht sammelte.

Die auf die Patientengruppen bezogenen Durchschnittswerte betragen:

- 6,02 mval Li im 24-Stunden-Urin unter QUILONUM-RETARD (St.abw. 1,98) und 4,58 mval Li unter VC 394 (St.abw. 2,42);
- 24,65 % (St.abw. 8,12) für den Anteil des mit dem 24-Stunden-Urin unter QUILONUM-RETARD ausgeschiedenen Lithiums an der verabreichten lithium-Dosis (= 100 %), sowie 18,79 % (St.abw. 9,9) unter VC 394;

- 14,99 ml/min (St.abw. 3,06) für die Lithium-Clearance unter QUILONUM-RETARD und 13,3 ml/min (St.abw. 7,91) für die Lithium-Clearance unter VC 394;
- 0,165 (St.abw. 0,079) unter QUILONUM-RETARD und 0,172 (St.abw. 0,118) unter VC 394 für das Verhältnis von Lithium-Clearance zu Kreatinin-Clearance.

β) Diesen Mittelwerten der Patientengruppen stehen folgende für die zweite Urin-Sammelperiode am Tag des Tagesprofils gegenüber:

- die Lithium-Menge im 24-Stunden-Urin beträgt 16,25 mval Li bei der Patientengruppe unter QUILONUM-RETARD (St.abw. 1,49) und 13,02 mval Li bei der Patientengruppe unter VC 394 (St.-abw. 4,15);
- die Lithium-Ausscheidung im Urin in % der gegebenen Lithium-Dosis (= 100 %) beträgt bei den mit QUILONUM-RETARD behandelten Patienten durchschnittlich 66,58 % (St.abw. 6,05) und 53,39 % (St.abw. 16,98) bei den mit VC 394 behandelten Patienten;
- die Exkretionsfraktion beträgt bei den Patienten unter QUILONUM-RETARD im Mittel 0,213 (St.abw. 0,044) sowie 0,169 (St.abw. 0,041) bei den Patienten unter VC 394.

Für die einzelnen Patienten sind die genannten Meßgrößen in Tabelle 11 des Anhangs aufgeschlüsselt.

γ) Ein Vergleich der Daten über die Lithium-Ausscheidung im Urin bei den einzelnen Patienten an den Tagen I und II der Lithium-Medikation mit denjenigen am Tag des Tagesprofils wurde mit Hilfe

des gepaarten T-Test nach STUDENT durchgeführt.

Es stellt sich folgendes heraus:

- Innerhalb der Untersuchungsgruppe über QUILO-  
NUM-RETARD besteht bei den Patienten je ein  
signifikanter Unterschied hinsichtlich der  
Lithium-Menge im 24-Stunden-Urin ( $p < 0,0005$ )  
und hinsichtlich des prozentualen Anteils der  
ausgeschiedenen Lithium-Menge an der gegebene-  
nen Lithium-Dosis ( $p < 0,0005$ ). Die Werte an  
den Tagen des Tagesprofils sind stets größer.  
Innerhalb der Untersuchungsgruppe über VC 394  
gilt das gleiche.
- Bezüglich der Lithium-Clearance sowie der Ex-  
kretionsfraktion eines Patienten an den bei-  
den Sammelterminen bestehen bei den Patienten  
beider Untersuchungsgruppen keine signifikan-  
ten Unterschiede.

## 2. Vergleich der Ergebnisse der Patientengruppe unter QUILONUM-RETARD mit denjenigen der Patientengruppe unter VC 394 an Hand des T-Tests

Mit Hilfe des ungepaarten T-Tests nach STUDENT ver-  
glichen wir die Daten beider Patientenkollektive.

### a) Lithium im Serum

Eine Gegenüberstellung der Werte des Anstiegs der  
Serum-Lithium-Konzentration innerhalb der ersten 2  
Wochen nach Beginn der Lithium-Medikation erbrach-  
te keinen signifikanten Unterschied zwischen bei-  
den Präparaten; der p-Wert lag stets über 0,15.  
Bezüglich der graphischen Darstellung der oben ge-  
nannten Werte sei nochmals auf Abb. 4 (Seite 36)  
verwiesen.

Die mittleren Endwerte beider Patientengruppen, d. h. die Lithium-Serum-Konzentrationen des "steady-state", weichen ebenfalls nicht signifikant voneinander ab ( $p < 0,25$ ).

Für die Zeitspanne (in Tagen), innerhalb welcher die Patienten beider Gruppen einen relativ konstanten morgendlichen Serum-Lithium-Wert erreicht haben, ist ebenso kein deutlicher Unterschied festzustellen ( $p < 0,20$ ).

Dasselbe gilt für die morgendlichen Lithium-Serum-Werte nach dem Absetzen des jeweiligen Lithium-Präparates ( $p$  stets größer  $0,05$ ).

Für die bei den Tagesprofilen bestimmten Lithium-Serum-Werte läßt sich von der 2. - 4. Stunde nach Verabreichung von jeweils  $12,2 \text{ mval Li}$  an jeden einzelnen Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen QUILONUM-RETARD und VC 394 feststellen. Die Einzeldaten sind aus Tabelle 12 des Anhangs zu ersehen, hinsichtlich der graphischen Darstellung sei auf Abb. 6 (Seite 39) verwiesen. Die für QUILONUM-RETARD ermittelten Serum-Lithium-Konzentrationen der verschiedenen Patienten liegen in dem oben genannten Zeitraum deutlich höher als diejenigen der mit VC 394 behandelten Patienten.

Vergleicht man die Intervalle zwischen dem Ausgangswert der Serum-Lithium-Konzentration (8 h) und dem dazugehörigen Maximalwert für die Patienten beider Gruppen, so ergibt sich ein  $p$ -Wert von  $< 0,05$ . Dies bedeutet einen signifikanten Unterschied in dem Sinne, daß die mit QUILONUM-RETARD behandelten Patienten bei der Durchführung des Tagesprofils einen höheren Differenzbetrag zwischen Maximal- und Ausgangswert der Serum-Lithium-Konzentration aufweisen als die Patienten, die unter VC 394 standen.

Der für die zeitliche Lage des Maximums angesetzte T-Test für die beiden Patientengruppen ergab einen p-Wert von kleiner 0,15. Die Präparate unterscheiden sich in diesem Punkt nicht.

Vergleicht man die Tagesdurchschnittskonzentrationen beider Patientengruppen, so ergibt sich ein p-Wert von kleiner 0,20.

#### b) Lithium im Urin

Im ungepaarten T-Test verglichen wir die Daten, die wir für die Lithium-Ausscheidung im Urin ermittelt haben, getrennt nach den beiden Lithium-Präparaten miteinander. Dabei wurden für die Werte der ersten Urinsammelperiode von Tag I-II keine signifikanten Unterschiede bezüglich der zwei zu prüfenden Präparate gefunden. Der p-Wert lag stets über 0,05 für:

- die Lithium-Menge im 24-Stunden-Urin,
- die Lithium-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin  
in % der in 24 Stunden gegebenen Lithium-Dosis,
- die Lithium-Clearance und
- die Exkretionsfraktion.

Am Tag des Tagesprofils lagen die Werte für die im 24-Stunden-Urin enthaltene Lithium-Menge sowie deren prozentualer Anteil an der in 24 Stunden verabreichten Lithium-Dosis (=100%) bei dem mit QUI-LONUM-RETARD behandelten Patientenkollektiv signifikant höher als bei den mit VC 394 behandelten Patienten ( p stets  $< 0,05$  ).

Für die Lithium-Clearance und die Exkretionsfraktion konnten wir am Tag des Tagesprofils keine Differenzen zwischen beiden Patientengruppen feststellen ( p  $< 0,25$  bzw.  $< 0,10$  ).

### III. NEBENWIRKUNGEN

#### 1. Tremor

##### a) Tremor bei einmaliger Gabe von Lithium an gesunde Probanden

Eine Korrelation zwischen Serum-Lithium-Konzentration und Stärke des Händetremors läßt sich für keinen der gesunden Probanden erkennen. Diese Aussage gilt sowohl für die Untersuchungen über QUILONUM-RETARD als auch für diejenigen über VC 394. Die beim Tremortest gemessenen Anschläge für QUILONUM-RETARD liegen bei allen Probanden unregelmäßig oberhalb und unterhalb derjenigen für VC 394 oder auf eben demselben Niveau. Die Meßpunkte der einzelnen Probanden an den Tagen nach Verabreichung der genannten Lithium-Präparate liegen stets im Bereich der jeweiligen Schwankungsbreite der Meßpunkte für den Händetremor an den Tagen der Voruntersuchungen. An diesen Tagen war die Serum-Lithium-Konzentration gleich Null.

Ein individueller Tagesrhythmus der einzelnen Probanden in Bezug auf den Tremor der Hände kann aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht beschrieben werden.

Die Ergebnisse der Tremormessungen bei den einzelnen Probanden vor und während der Gabe der beiden Lithium-Präparate sind in Tabelle 13 des Anhangs dargestellt. Abbildung 7 zeigt die graphische Darstellung der gemittelten Tremorwerte der 7 gesunden Probanden vor und während der Gabe von QUILONUM-RETARD bzw. VC 394.

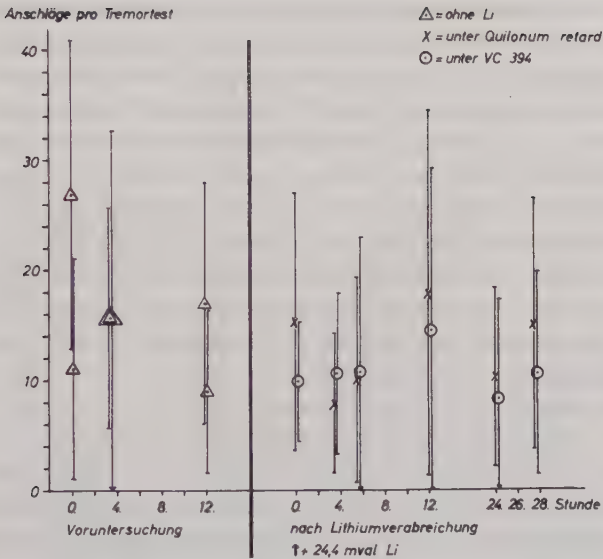


Abb. 7: Gemittelte Tremorwerte  $\bar{m}$  der 7 gesunden Probanden (mit Angabe der Standardabweichungen s) vor und während der Gabe von

a) QUILONUM-RETARD ( X ) bzw.

b) VC 394 (  $\odot$  )

b) Tremor bei chronischer Gabe von Lithium an Patienten

Sowohl in dem mit QUILONUM-RETARD als auch in dem mit VC 394 behandelten Patientenkollektiv gelangen nur die bei fünf Patienten ermittelten Tremormeßdaten zur Auswertung. In jedem Kollektiv war ein Patient (P.III bzw. P.4) aufgrund seiner psychi-

schen Alteration nicht in der Lage, den täglichen Tremortest durchzuführen. Bei einem weiteren mit VC 394 behandelten Patienten ( 2 ) war eine TOFRANIL-Kur zum Zeitpunkt des Beginns der Lithium-Medikation noch nicht abgeschlossen und überlagerte sich mit dieser zeitlich; eine Aussage über einen eventuell durch VC 394 bedingten Tremor ist deshalb nicht möglich. Einen Überblick über die Ergebnisse der Tremormessungen bei den übrigen Patienten beider Kollektive gibt Tabelle 14 des Anhangs. Bezüglich der graphischen Darstellung der für jede der beiden Patientengruppen gemittelten Tremorwerte  $\bar{m}$  (mit Angabe der Standardabweichungen  $s$ ) sei auf Abbildung 8 verwiesen.

Eine Abnahme des Händetremors über die Gesamtdauer der Untersuchungsperiode hin finden wir bei drei mit VC 394 behandelten Patienten (1, 3 und 5). Bei Patient 3 spielte sich die Zahl der Anschläge etwa nach dem 4.-5. Tag der Lithium-Medikation auf einem in etwa konstanten Niveau mit geringer Variationsbreite ein. Nach dem Absetzen von VC 394 beobachteten wir bei keinem der drei bezeichneten Patienten einen markanten weiteren Abfall hinsichtlich der täglichen Anschlagzahl bei der Tremormessung. Patient 5 erhielt neben VC 394 kein anderes Medikament; den Patienten 1 und 3 wurden dagegen zusätzlich Neuroleptika verabreicht. Ihre Tagesdosis blieb über die gesamte Dauer der Untersuchungen hin gleich.

Von einer gewissen engen Schwankungsbreite abgesehen, wiesen Patient II und VII der mit QUILONUM-RETARD behandelten Gruppe und Patient 6 aus der mit VC 394 behandelten Gruppe über die Zeitspanne der Untersuchungen hin recht konstante Anschlagquoten im täglichen Tremortest auf. Auch nach Absetzen von

QUILONUM-RETARD bzw. VC 394 konnte kein Abfall der täglichen Anschlagquoten festgestellt werden. Eine Relation zwischen Höhe der Serum-Lithium-Konzentration und der Zahl der Anschläge ist nicht zu ersehen. Bei dem mit QUILONUM-RETARD behandelten Patienten VII und dem mit VC 394 behandelten Patienten 6 bestand über die gesamte Versuchsdauer ei-

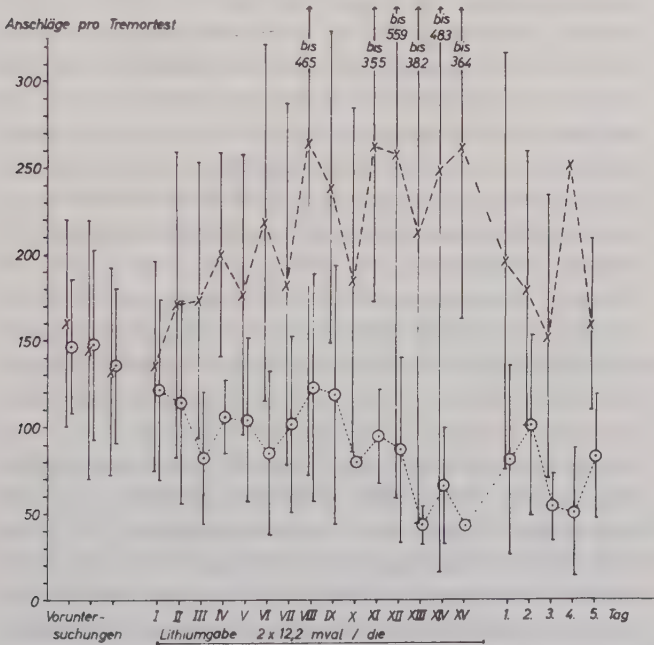


Abb. 8: Gemittelte Werte  $\bar{m}$  (mit Angabe der Standardabweichungen  $s$ ) für den Tremor der Patientengruppen während der Untersuchungen über  
a) QUILONUM-RETARD (X) bzw.  
b) VC 394 (O)

ne in der Dosis gleichbleibende Zusatzmedikation von Neuroleptika. Der andere mit QUILONUM-RETARD behandelte Patient II erhielt nur während der ersten 4 Tage der Lithium-Gabe Neuroleptika; nachdem diese abgesetzt waren, lag die Zahl der Anschläge stets an der unteren Grenze der bei den Voruntersuchungen festgestellten Variationsbreite.

Eine in etwa gleichbleibende Anschlagquote im Tremortest ergab sich ferner bei Patient 7 der VC 394-Gruppe. Allerdings fanden sich bei ihm am 8. und 9. Tag der Lithium-Medikation im Vergleich zum Ausgangsniveau der Voruntersuchungen sehr hohe Anschlagzahlen. An den folgenden Tagen sowie nach Absetzen von VC 394 lagen die Meßwerte im Tremortest wieder im ursprünglichen Bereich. Eine Zusatzmedikation an Neuroleptika oder Thymoleptika bestand bei Patient 7 nicht.

Eine deutliche Zunahme des feinschlägigen Tremors der Hände im Verlauf der ersten 2 Wochen nach Beginn der täglichen Verabreichung von QUILONUM-RETARD zeigten die Patienten IV, V und VI. Keiner der drei Patienten erhielt ein Neuroleptikum. Zwei der genannten Patienten (V und VI) bekamen zusätzlich zu QUILONUM-RETARD über die gesamte Dauer der Untersuchungsreihe hin Thymoleptika in einer konstant bleibenden Tagesdosis verabreicht. Bei diesen beiden Patienten lag das durch die Voruntersuchungen ermittelte Niveau der durchschnittlichen Zahl von Anschlägen höher, und der Tremor verstärkte sich während der Lithium-Medikation mehr (maximal um das Dreifache) als bei Patient IV. Der Anstieg der gemessenen Anschlagzahlen war jedoch bei allen drei Patienten deutlich, ebenso die Abnahme des Tremors nach Absetzen des Lithiums.

## 2. Sonstige Nebenwirkungen

### a) bei einmaliger Gabe von Lithium an gesunde Probanden

Die von den verschiedenen Probanden bei Verabreichung der beiden Lithium-Präparate im einzelnen angegebenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 15 des Anhangs zusammengestellt.

Insgesamt ergibt sich, daß nach Gabe von QUILONUM-RETARD eine größere Zahl von Probanden über das Auftreten von Nebenwirkungen klagte als nach Gabe von VC 394. Meist führen die einzelnen Probanden unter QUILONUM-RETARD mehr und verschiedenere Nebenwirkungen an als unter VC 394.

Alle Probanden empfanden die Nebenwirkungen als störend und gaben für ihr Auftreten hauptsächlich den frühen Vormittag sowie die Mittagszeit (bis 14 h) an. Die Probanden fühlten sich also insbesondere während des Zeitraumes zwischen 1. und 6. Stunde nach der Einnahme des Lithiums durch Nebenwirkungen belästigt.

### b) bei chronischer Gabe von Lithium an Patienten

Sowohl in der mit QUILONUM-RETARD als auch in der mit VC 394 behandelten Patientengruppe liegen nicht von allen Patienten Selbstbeurteilungsbögen vor. Patientin I aus der QUILONUM-RETARD-Gruppe hatte bereits an der Versuchsreihe über VC 394 teilgenommen und füllte für die Behandlungszeit mit QUILONUM-RETARD keine Selbstbeurteilungsbögen aus. Patientin 4 aus der VC 394-Gruppe war nicht in der Lage gewesen, die Selbstbeurteilungsbögen regelmäßig auszufüllen; sie muß daher von der Auswertung eliminiert werden.

Patient 5 der mit VC 394 behandelten Untersuchungs-

gruppe fühlte sich durch die Lithium-Medikation in keiner Weise beeinträchtigt und klagte niemals über Nebenwirkungen.

Alle übrigen Patienten gaben das Auftreten von Nebenwirkungen an.

Von den restlichen sechs Patienten aus dem Kollektiv unter QUILONUM-RETARD klagten BEI EINSETZEN der Lithium-Medikation

- zwei über allgemeines Unwohlsein und Abgeschlagenheit,
- einer über Müdigkeit
- einer über Gereiztheit,
- einer über Schwindel,
- einer über Kopfschmerz,
- einer über Übelkeit.

Bei BEGINN DER VERABREICHUNG von VC 394 klagten zwei Patienten (Nr. 3 und 6) je über allgemeines Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Müdigkeit.

In Tabelle 16 des Anhangs sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, welche die Patienten im einzelnen IM VERLAUFE der Lithium-Behandlung angaben.

Mit Ausnahme von Patient 5 des Kollektivs unter VC 394 traten bei jedem Patienten Nebenwirkungen auf, die durch Lithium bedingt sein könnten. Hinsichtlich der Art und Zahl der Nebenwirkungen unterscheiden sich die Patienten. Die mit QUILONUM-RETARD behandelten Patienten beklagen im Durchschnitt 4,66 Arten von Nebenwirkungen (St.abw. 1,34), die mit VC 394 behandelten Patienten (ohne Patient 5) dagegen 5,6 (St.abw. 1,67).

## E. DISKUSSION

## 1.)) DISKUSSION der METHODIK

## I. FLAMMENPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG von LITHIUM

Die von uns durchgeführten Lithium-Bestimmungen erfolgten flammenphotometrisch. Die Messung der Lithium-Konzentration ist genau und spezifisch, empfindlich und schnell (1,35).

Mehrere Autoren (1,3,7,13,17) beschreiben Methoden für die routinemäßige Bestimmung von Lithium-Konzentrationen mit einem Emissionsflammenphotometer; dabei sind verschiedene Modifikationen angegeben. Alle Verfasser stimmen überein, daß bei flammenphotometrischen Messungen eine lineare Beziehung zwischen der gemessenen Emission bei 671 nm und der vorgegebenen Lithium-Konzentration besteht (1,3,7,13,17). Die Eichkurven verlaufen, in linearem Maßstab aufgetragen, geradlinig. LANG (17) spricht davon, daß die Linearität nach unten nur bis zu Konzentrationen von 0,3 mval Li/l gesichert ist. Bis zu einer unteren Lithium-Konzentration von 0,3 mval/l sei diese exakt erfaßbar; unterhalb dieses Wertes sei die Genauigkeit fraglich.

Bei der Atomabsorptionsspektroskopie verläuft die erhaltene Eichkurve leicht gekrümmt, was einen geringen Nachteil gegenüber der flammenphotometrischen Lithium-Bestimmung bedeutet (3,19). Nach Angaben von PYBUS (26) und HANSEN (12) sei die Atomabsorptionsspektrophotometrie bezüglich der Messung von Lithium im Serum und Urin der Flammenemissionsspektrophotometrie überlegen, da interferierende Substanzen sich bei der erstgenannten Me-

thode kaum auswirkten. Eindeutige Vorteile für eine der beiden Methoden ergaben sich bei einer Vergleichsuntersuchung nicht (3).

Bei unserer Studie verwendeten wir die in unserem Labor eingeführte Flammenphotometrie. Die aufgestellten Eichkurven zeigten jeweils einen geradlinigen Verlauf.

Trotz Eichung des Gerätes konnten wir bei Messungen von Lithium-freien Seren an der Lithium-Skala niemals einen Wert von Null, sondern stets nur einen Wert von etwa 0,2 - 0,3 mval ablesen; dies geht wahrscheinlich auf die anderen Elektrolyte zurück (7). Ähnliches beobachtete TALSO (37): "Trotz Korrektur für photometrische Interferenz blieb ein nicht zu klärender Blank von 0,2 - 0,3 mval."

## II. LITHIUM-BESTIMMUNG nach der MICRO-METHODE

Für die Bestimmung der Lithium-Konzentration im Serum wandten wir eine Micromethode an. Lithium wurde dabei in Kapillarblutproben aus der Fingerbeere gemessen.

LAUTER (18) erwähnt die Möglichkeit einer derartigen Lithium-Bestimmung. AMDISEN (1) beschreibt die Durchführung einer flammenphotometrischen Lithium-Bestimmung in Kapillarblutproben aus dem Ohrfläppchen oder der Fingerbeere.

Die Bedenken STEUBERS (36), eine Bestimmung der Lithium-Konzentration in Kapillarblut sei wegen der unterschiedlichen Verdünnung durch Gewebsflüssigkeit zu ungenau, können wir nicht teilen. Bei Vorversuchen, in denen wir die Lithium-Konzentration von Patienten jeweils in Kapillarblut des

rechten und linken Mittelfingers sowie in venösem Blut parallel bestimmten, konnten wir keine nennenswerte Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus Micro- und Makromethode feststellen (siehe Anhang, Tabelle 17). Etwaige Abweichungen der Parallelwerte voneinander liegen im Bereich der Meßfehlergrenze.

Bei vergleichenden Bestimmungen von Ansätzen der beiden Kontrollseren nach Micro- und Makromethode ergaben sich keine oder vernachlässigbar kleine Unterschiede (siehe Anhang, Tabelle 17).

### III. AUFBEWAHRUNG der BLUTPROBEN

Unsere Blutproben wurden bis zur Verarbeitung verschlossen in einem geeigneten Kühlfach aufbewahrt. Der Zeitraum zwischen Blutabnahme und Messung der Lithium-Konzentration war nie länger als drei Tage. In der Literatur (1,7,26,35,36) finden sich Angaben darüber, daß sich die Lithium-Konzentration in der Probe nicht verändert, wenn diese verschlossen bei Zimmertemperatur oder + 4° einige Tage aufbewahrt wird; selbst in älteren, beispielsweise verschickten Proben sei eine flammenphotometrische Bestimmung der Lithium-Konzentration einwandfrei möglich. Ferner würden auch beträchtliche Hämolyse oder Koagulation den Lithium-Wert im Blut nicht beeinflussen. Eine sofortige Trennung des Serums von den festen Blutbestandteilen sei nicht unbedingt erforderlich. In gefrorenem Serum bliebe Lithium über viele Monate hin stabil und konstant (26).

## IV. BESTIMMUNG der LITHIUM-CLEARANCE

Zur Bestimmung der mittleren Lithium-Konzentration im Plasma ( $= P_{\text{Li}}^-$ ), welche zur Berechnung der Lithium-Clearance notwendig ist, gibt SEDVALL (27) an: "Plasmawerte wurden als das Mittel aus fünf Einzelbestimmungen während der Urinsammelperiode kalkuliert".

Bei SCHOU (30) ergab sich im Experiment ein nahezu exponentieller Verlauf der Kurve der Serum-Lithium-Konzentration während der Urinsammelperiode, so daß er die mittlere Serum-Lithium-Konzentration  $P_{\text{Li}}^-$  nach folgendem Ausdruck berechnete:

$$P_{\text{Li}}^- = \frac{P_1 - P_2}{2,3 \times \log \frac{P_1}{P_2}}$$

In unserem Falle war eine einfache Berechnung von  $P_{\text{Li}}^-$  als arithmetisches Mittel aus den Einzelmessungen nicht anzuwenden, da die Intervalle zwischen den verschiedenen Messungen nicht immer gleich waren. Ein exponentieller Kurvenverlauf der Serum-Lithium-Konzentration lag nicht vor. Die Bestimmung von  $P_{\text{Li}}^-$  über das Integral erschien uns als die Methode der Wahl.

## 2.)) DISKUSSION der ERGEBNISSE

## I. LITHIUM im SERUM

1. Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration bei  
chronischer Gabe von QUILONUM-RETARD bzw. VC 394  
an Patienten

Bei der täglichen Verabreichung von je 24,4 mval Li an Patienten stieg die Lithium-Konzentration im Serum bis zum 5. Tag an. Sowohl die mit QUILONUM-RETARD als auch die mit VC 394 behandelten Patienten erreichten im Schnitt nach 5 - 7 Tagen Lithium-Nüchternwerte (8 h), die bis zum Absetzen des Lithium-Präparates in etwa konstant blieben. Die Bedingungen des "steady-state" schienen von hier an erfüllt (vergleiche Abb. 4). Dieser Befund entspricht den Beobachtungen von NOYES (23), der bei Patienten ebenfalls eine Balance zwischen aufgenommenem und ausgeschiedenem Lithium nach 5 - 6 Tagen beschreibt. MAGGS (20) erwähnt bei chronischer Verabreichung von Lithium-Karbonat an manische Patienten eine Differenz von 0,06 mval Li/l Serum zwischen dem Lithium-Nüchternwert am 7. und 14. Tag; dies stimmt in etwa mit den von uns gefundenen Schwankungen ( $\pm 10\%$ ) überein. Andere Autoren fanden, daß die morgendliche Serum-Lithium-Konzentration auch bei gesunden Probanden vom 5. - 6. Tag an ein konstantes Niveau zeigt (15,27).

Von Beginn der Lithium-Medikation bis hin zur Durchführung des Tagesprofils wichen die Lithium-Konzentrationen unseres Patientenkollektivs unter QUILONUM-RETARD niemals signifikant ab von denen des Patientenkollektivs unter VC 394. Die mittleren Endwerte der morgendlichen Serum-Lithium-Kon-

zentrationen variierten bei der ersten Patienten-  
gruppe interindividuell von 0,51 - 0,95 mval Li/l  
(QUILONUM-RETARD), bei der zweiten Patientengruppe  
von 0,45 - 0,81 mval Li/l (VC 394). SEDVALL (27) be-  
richtet nach Verabreichung einer Tagesdosis von 32  
mval Li über acht Tage an gesunde Probanden von  
einer Variationsbreite von 0,45 - 1,34 mval Li/l Se-  
rum zwischen den einzelnen Personen am Ende des Ver-  
suches. Eine Angabe über die Art des Präparates wur-  
de von dem Untersucher nicht gegeben.

Die Tatsache, daß die Patienten unter beiden Li-  
thium-Präparaten im Verlaufe von zwei Wochen im  
wesentlichen die gleichen morgendlichen Lithium-  
Serum-Konzentrationen aufweisen, spricht für ein  
ähnliches kumulatives Verhalten der Patienten be-  
züglich der verschiedenen Lithium-Präparate sowie  
für eine ähnliche Resorption.

## 2. Tagesprofile

### a) Diskussionsmodell

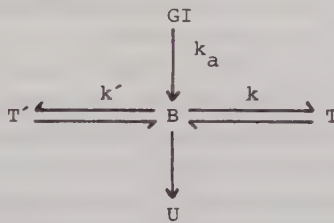
Aus einem pharmakokinetischen Modell läßt sich ab-  
leiten, wie sich Lithium nach oraler Gabe von Li-  
thium-Salzen im Organismus verteilt (5).

Aus dem Gastrointestinaltrakt (=GI) wird das frei-  
gesetzte Lithium ins Blut (=B) aufgenommen. Die Re-  
sorption erfolgt mit einer Geschwindigkeitskon-  
stanten ( $=k_a$ ). Vom Blut aus gelangt Lithium

- zum einen entsprechend der Konstanten  $k$  in  
ein "flaches" Gewebekompartiment (=T) mit  
schneller Austauschkinetik. Lithium wird aus  
diesem Kompartiment mit derselben Geschwin-  
digkeit wiederum ins Blut abgegeben;
- zum anderen wird Lithium in den Nieren ent-

sprechend der individuellen Lithium-Clearance aus dem Blut abfiltriert und mit dem Urin (=U) ausgeschieden.

Eventuell existiert für Lithium noch ein "tieferes" Gewebekompartiment  $T'$  mit langsamerer Austauschkinetik, in das Lithium entsprechend der Geschwindigkeitskonstanten  $k'$  eindringt. Für den Austausch von Lithium aus  $T'$  ins Blut gilt die gleiche Geschwindigkeitskonstante  $k'$ . Im folgenden ist das Modell im Schema gezeigt:



Vom Blut aus verteilen sich die Lithium-Ionen nahezu über den gesamten Organismus, wobei ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Blut- und Gewebekonzentration hergestellt wird (18,23,34). Die Ablagerung von Lithium im Gewebe geschieht offenbar nicht ganz gleichförmig (16,33,34). In einigen Geweben ist die Lithium-Konzentration höher und in anderen niedriger als in der extrazellulären Flüssigkeit (11,33,34).

b) Tagesprofile nach einmaliger Gabe der beiden Lithium-Präparate an gesunde Probanden und nach chronischer Gabe an Patienten

Hinsichtlich Anflutungsgeschwindigkeit, zeitlicher Lage und Höhe des Maximums sowie Steilheit des Abfalls der Serum-Lithium-Konzentration unterscheiden sich die beiden Lithium-Präparate bei den Tagesprofilen. Für QUILONUM-RETARD ergeben sich hö-

here Werte (vergleiche Abb. 3, S.28 und Abb. 6, S.39). Ein Vergleich der Tagesprofilkurven der gesunden Probanden und der Patienten unter QUILONUM-RETARD mit den Kurven unter VC 394 läßt folgendes erkennen: - die während der ersten Phase erfolgende Resorption vollzieht sich bei QUILONUM-RETARD rascher als bei VC 394;

- während nach Verabreichung von QUILONUM-RETARD im Kurvenverlauf eine "2. und 3. Phase" deutlicher voneinander getrennt werden können, fallen diese für die Tagesprofilkurven unter VC 394 mehr zusammen.

Dies bedeutet, daß aus dem Kurvenverlauf unter QUILONUM-RETARD vielleicht auf das Bestehen eines 3-Kompartimentsystems geschlossen werden kann. Während der Resorptionsphase steigt die Serum-Lithium-Konzentration an. SCHOU (34) gibt an, daß die gastrointestinale Resorption innerhalb von 6-8 Stunden abgeschlossen zu sein scheint. Mit dieser Aussage stimmen unsere Beobachtungen bei beiden Lithium-Präparaten überein.

Bei den QUILONUM-RETARD-Kurven ist das Maximum nach 3-4 Stunden erreicht. Für den ihm folgenden steileren Abfall 1. Ordnung (Phase 2) kann eine rasche Verteilung des im Blut angehäuften Lithiums in ein "flaches" Gewebekompartiment T mit relativ schneller Austauschkinetik und eine zugleich sich vollziehende Ausscheidung des im Blut vorhandenen Lithiums über die Nieren angenommen werden. Die Resorption besteht noch. Der sich anschließende flachere Abfall (Phase 3) der QUILONUM-RETARD-Tagesprofilkurve ist gegebenenfalls repräsentativ für die Verteilung von Lithium in ein "tieferes" Kompartiment T' mit langsamerer Austauschkinetik. Die Resorption scheint nahezu abgeschlossen; die

Ausscheidung von Lithium im Urin ist voll im Gange. Für die Phase des flacheren Abfalls der Tagesprofilkurve muß bei den gesunden Probanden eine eventuell geringere Nachweisempfindlichkeit des Flammenphotometers im Bereich so niedriger Konzentrationen bzw. die Möglichkeit der Meßfehler abgewogen werden.

Die Tagesprofilkurven unter VC 394 zeigen zunächst einen langsameren Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration, was mit der langsameren Freisetzung von Lithium im Gastro-Intestinaltrakt in Zusammenhang zu stehen scheint. Die Kurven bilden den "Resorptionsgipfel" zur 4. bzw. zur 5.-6. Stunde. Der Gipfel ist flacher als bei QUILONUM-RETARD; die einsetzende Lithium-Ausscheidung durch die Nieren kann der langsameren Resorption bei VC 394 leichter die Waage halten. Die Serum-Lithium-Konzentration ist gleichmäßiger über die Zeit hin. Der Abfall 1. Ordnung entspricht wie bei den Tagesprofilkurven unter QUILONUM-RETARD einer Phase der Verteilung von Lithium aus dem Blut in ein Gewebekompartiment T und gleichzeitiger Ausscheidung von Lithium über die Nieren.

Bei QUILONUM-RETARD scheint die rasche Resorption bzw. der rasche Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration für eine bestimmte Zeitspanne (etwa zur Zeit des Maximums) die Ausscheidungskapazität der Nieren für Lithium zu überschreiten, es kommt zu einer kurzzeitigen Kumulation von Lithium im Blut.

Der ungepaarte T-Test ergibt für die Tagesprofilkurven der gesunden Probanden einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Präparaten für die Meßwerte der 1.-10. Stunde nach Lithium-Einnahme (vgl. Tab.4 des Anhangs). Bei Berechnung der Signi-

fikanz wurden die verschiedenen Ausgangswerte der Serum-Lithium-Konzentrationen der gesunden Probanden bei Verabreichung von QUILONUM-RETARD (6 Probanden je 0,00 mval/l, 1 Proband 0,12 mval/l) bzw. von VC 394 ( $\bar{m} = 0,06$  mval/l) nicht berücksichtigt. Die beiden Präparate würden sich also unter Mitberechnung der unterschiedlichen Lithium-Ausgangswerte in den einzelnen Punkten noch etwas deutlicher unterscheiden.

Für die Tagesprofilwerte der zwei Patientenkollektive ergibt der ungepaarte T-Test zwischen 2. und 4. Stunde nach Lithium-Einnahme eine signifikante Unterschiedlichkeit (vgl. Anhang, Tab. 12).

Im Vergleich der Tagesprofile der gesunden Probanden und der Patientenkollektive ist zu bemerken, daß die am Morgen der Tagesprofildurchführung verabreichte Lithium-Dosis bei den erstgenannten 24,4 mval betrug, bei den Patienten dagegen nur 12,2 mval. Der maximale Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration ist bei den Patienten deshalb geringer. Im Darm werden die Lithium-Salze nach oraler Gabe sehr rasch und fast vollständig resorbiert (11,18, 23,33,34,36). Wie wir in unseren Untersuchungen sehen, setzt der relativ steile Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration unmittelbar nach Verabreichung des Lithium-Präparates ein und ist schon innerhalb der ersten halben Stunde beachtlich. Bei Verabreichung von QUILONUM-RETARD an gesunde Probanden mit einem mittleren Ausgangswert von 0,02 mval Li/l Serum ist die Lithium-Serum-Konzentration innerhalb einer halben Stunde auf einen durchschnittlichen Wert von 0,14 mval/l gestiegen; bei Gabe von VC 394 steigt sie von 0,06 auf 0,15 mval Li/l Serum.

Nach Angaben in der Literatur wird der postabsorp-

tive Gipfel der Serum-Lithium-Konzentration - je nach Art des Lithium-Salzes und individuell etwas variierend - 1-4 Stunden nach der Lithium-Einnahme erreicht (1,6,25,34,35). In Übereinklang mit CONSRUCH (6) fanden wir das Maximum der Serum-Lithium-Konzentration frühestens nach 3 Stunden. Wir ermittelten für die gesunden Probanden bei Gabe von QUILONUM-RETARD einen mittleren Wert von etwa 3 1/2 Stunden, bei Gabe von VC 394 einen Wert von 3 Stunden und 5 Minuten. Auch das Patientenkollektiv unter QUILONUM-RETARD erreicht das Tagesmaximum etwa in der angegebenen Zeit (4 Std. u. 12 Min.); für das mit VC 394 behandelte Patientenkollektiv liegt der Wert dagegen bei 5 Stunden, was gegebenenfalls durch die langsamer erfolgende Freisetzung von Lithium im Gastro-Intestinaltrakt bei VC 394 bedingt sein könnte.

Die Höhe des Maximalwertes ist von individuellen Faktoren (Körpergewicht, Resorptionsgeschwindigkeit, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (25) ), der Lithium-Dosis, aber nicht signifikant von der Art des verwendeten Salzes abhängig (34). Einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe des Maximalwertes hat, wie unsere Untersuchungen bestätigen, die pharmazeutische Zubereitung des Lithium-Salzes. Auf die unterschiedliche galenische Zubereitung derselben Wirksubstanz scheinen die Unterschiede in den Ergebnissen der zu vergleichenden Versuchsreihen größtenteils zurückzuführen zu sein.

Die von uns gemessenen Maxima der Serum-Lithium-Konzentrationen nach einmaliger Gabe von 2 Tabletten QUILONUM-RETARD (24,4 mval Li) an gesunde Probanden ( $\bar{m}$  = 0,92 mval Li/l, Schwankungsbreite 0,65-1,08 mval/l) stimmen mit Angaben von CONSRUCH (6) in etwa überein ( $m$  = 0,78 mval Li/l Se-

rum, Streubereich 0,56-1,04 mval/l). Nach einmaliger Gabe von VC 394 liegt der Maximalwert im Mittel tiefer ( $\bar{m} = 0,36$  mval Li/l, Streubereich 0,24 - 0,59 mval/l).

Auch bei den Patienten liegt der Maximalwert bei Behandlung mit VC 394 ( $\bar{m} = 0,94$  mval/l) signifikant unter demjenigen, den die mit QUILONUM-RETARD behandelten Patienten erreichen ( $\bar{m} = 1,12$  mval/l). Erklärbar scheint dies dadurch, daß sich nach Gabe von VC 394 die aktuelle Resorptions- und die aktuelle Ausscheidungsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der maximalen Serum-Lithium-Konzentration weitgehend entsprechen als dies bei QUILONUM-RETARD der Fall zu sein scheint.

Den von CONSRUCH (6) angeführten 12-Stunden-Mittelwert von 0,43 mval Li/l Serum (Streubereich 0,37-0,52 mval/l) sowie den 24-Stunden-Mittelwert von 0,26 mval Li/l Serum (Streubereich 0,29-0,37 mval/l) können wir nach einmaliger Gabe von QUILONUM-RETARD an gesunde Probanden in etwa bestätigen (vgl. Anhang, Tab. 2). Nach einmaliger Gabe von VC 394 finden wir Werte an der unteren Grenze der genannten Streubereiche.

Eine Kontrolle der Tagesdurchschnittskonzentrationen der Patientenkollektive sowie weiterer Tagesprofilwerte durch Angaben anderer Autoren ist nicht möglich, da uns keine vergleichbare Studie bekannt ist.

Aussagen über Resorptionsquote und Eliminationshalbwertszeit von Lithium nach akuter Gabe von 24,4 mval an gesunde Probanden sind nicht möglich, da sich die durchgeführten Untersuchungen bei den gesunden Probanden nur auf 24 Stunden erstreckten.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen:

Es ist anzunehmen, daß die Resorption von Lithium bei VC 394 langsamer erfolgt als bei QUILONUM-RETARD.

Die Resorption ist hauptsächlich von zwei Komponenten abhängig (5,25):

- a)) der Zerfallsrate des Lithium-Präparates
- b)) der aktuellen Resorptionsgeschwindigkeit der einzelnen

Da beim akuten Versuch beide Lithium-Präparate in einem gewissen zeitlichen Abstand jeweils an dieselben Probanden verabreicht wurden, können wir die individuelle Komponente der Resorption (vgl. b)) ) weitgehend vernachlässigen. Die intraindividuellen Gegebenheiten hinsichtlich der "gastrointestinalen Funktion" sind für beide akuten Versuchsreihen annähernd als gleich anzunehmen.

Unter diesen Umständen ist die unterschiedliche Resorption von Lithium bei QUILONUM-RETARD und VC 394 praktisch nur noch durch eine verschiedene Zerfallsrate der jeweiligen Lithium-Tablette zu erklären (vgl. a)) ).

Für die Zerfallsrate einer Tablette ist die gale-nische Zubereitung bestimmend. Diese wurde bei VC 394 im Vergleich zu QUILONUM-RETARD verändert. Auch beim chronischen Versuch könnten sich die durchschnittlich deutlicheren und höheren "peaks" in den Tagesprofilkurven des mit QUILONUM-RETARD behandelten Patientenkollektivs durch eine höhere Zerfallsrate der QUILONUM-RETARD Tabletten erklären lassen. Den zwei Patientenkollektiven gehörten jeweils verschiedene Patienten an, und die Zahl der Versuchspersonen pro Kollektiv war gering. Aufgrund der statistischen Erfahrungen ist es aber unwahrscheinlich, daß bei der mit QUILONUM-RETARD behandelten Versuchsgruppe alle Personen eine

schnellere und bessere Resorption hätten als die Versuchspersonen, die unter VC 394 standen. Wir können also unsere Ergebnisse als verifiziert bezeichnen.

Es scheinen sich bei den in der akuten und in der chronischen Versuchsreihe durchgeführten Tagesprofilen folgende Vorzüge von VC 394 gegenüber QUILO-  
NUM-RETARD zu ergeben:

- die Zerfallsrate von VC 394 im Gastro-Intestinaltrakt erscheint geringer, so daß weniger Lithium pro Zeiteinheit freigesetzt wird, dafür aber über längere Zeit;
- der Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration ist flacher infolge der langsameren Resorption;
- der Maximalwert der Serum-Lithium-Konzentration liegt nicht so hoch über dem morgendlichen Ausgangsniveau wie nach Gabe von QUILO-  
NUM-RETARD;
- der Abfall der Lithium-Konzentration im Serum erfolgt langsamer und gleichmäßiger.

Für VC 394 ist also eine ausgewogenere Lithium-Konzentration über den Tag hin anzunehmen, deren Schwankungsbreite unterhalb derjenigen von QUILO-  
NUM-RETARD liegt.

### 3. Abfall der Serum-Lithium-Konzentration bei den Patienten nach Absetzen der Lithium-Präparate (Halbwertszeit)

Nach dem Absetzen der Lithium-Präparate sank die Lithium-Serum-Konzentration bei beiden Patientenkollektiven schnell und zeigte einen Abfall erster Ordnung. Nach 5-6 Tagen war nahezu kein Lithium mehr im Serum meßbar (vgl. Anhang, Tab. 6).

FYRÖ (9) fand bereits 4 Tage nach Absetzen des Li-

thium-Präparates nur noch Lithium-Konzentrationen von weniger als 0,1 mval/l Serum. Bei manchen unserer Patienten liegen die Serum-Lithium-Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt etwas über dem genannten Wert (Patient IV und VI). Individuelle Faktoren wie Alter, Lithium-Clearance oder im Gewebe akkumulierte Lithium-Menge sind dafür wohl verantwortlich (10,27,30).

Ein Vergleich der für QUILONUM-RETARD bzw. für VC 394 bestimmten biologischen Halbwertszeiten im ungepaarten T-Test erbrachte keine Signifikanz.

Die Eliminationshalbwertszeit  $T_{1/2}$  beträgt laut Angaben in der Literatur (6,8,9,34,38) 24 Stunden beim Erwachsenen mittleren Alters; bei Jugendlichen können die Werte bei 18 Stunden, bei alten Leuten bei 30 - 36 Stunden liegen.

Mit einer Ausnahme (Patient VI, 68 Jahre,  $T_{1/2} = 41$  Std. 13 Min.) liegen die von uns bestimmten Halbwertszeiten etwa innerhalb des in der Literatur angegebenen Bereiches. Wie die erwähnte Halbwertszeit von 41 Stunden 13 Minuten zu erklären ist, ist unklar. Die aus einer Doppelbestimmung gemittelte Kreatinin-Clearance des Patienten VI beläuft sich auf 97,7 ml/min und liegt somit durchaus im Toleranzbereich für ältere Leute. Die Diagnose des Patienten lautete "4. Phase einer endogenen Depression".

## II. LITHIUM im URIN

Eventuelle Ungenauigkeiten beim Sammeln des 24-Stunden-Urins können die Ergebnisse, welche die Lithium-Ausscheidung im Urin betreffen, verfälschen. Bei den Patienten ist eine Nachlässigkeit beim Urinsammeln eher anzunehmen, bei den gesunden Probanden dagegen am wenigsten. Den bei der letztgenannten Gruppe ermittelten Werten kommt die größere Exaktheit zu.

### 1. Lithium-Ausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden nach erstmaliger Lithium-Gabe (gesunde Probanden u. 1. Urinsammelperiode der Patienten)

Einen Unterschied zwischen QUILONUM-RETARD und VC 394 bezüglich des prozentualen Anteils der im 24-Stunden Urin ausgeschiedenen Lithium-Menge an der verabreichten Lithium-Dosis finden wir bei den gesunden Probanden sowohl beim Vergleich der Gruppe im gesamten als auch der einzelnen nach Gabe der verschiedenen Präparate ( $p < 0,0025$ ).

Bei den Patientenkollektiven sind dagegen die für die Lithium-Menge im 24-Stunden-Urin ermittelten Werte unter QUILONUM-RETARD nicht signifikant verschieden von denjenigen unter VC 394.

Diese Ergebnisse stehen zueinander im Gegensatz. Zu berücksichtigen ist aber, daß die gesunden Probanden 24,4 mval Lithium in einer einzigen morgendlichen Dosis erhielten, während die Patienten morgens nur 12,2 mval Li verabreicht bekamen und eine zweite Dosis à 12,2 mval Li erst 12 Stunden später einnahmen. Ob diese Tatsache jedoch hinsichtlich des oben genannten Gegensatzes eine we-

sentliche Rolle spielt, ist fraglich. Zu bemerken ist vielmehr, daß die im 24-Stunden-Urin enthaltene Gesamtmenge Lithium sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Patientenkollektiven im Mittel nach Verabreichung von QUILONUM-RETARD höher liegt als diejenige nach der gleichen Dosis VC 394. So könnten bei den Patientengruppen die interindividuellen Variationen innerhalb jedes Kollektivs für den großen p-Wert beim ungepaarten T-Test verantwortlich sein.

Ein Vergleich der beiden Patientenkollektive in bezug auf Lithium-Clearance sowie Exkretionsfraktion ergibt aber keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Ebensowenig unterscheiden sich Lithium-Clearance sowie Exkretionsfraktion der einzelnen gesunden Probanden am Tag der Verabreichung von QUILONUM-RETARD signifikant von denen am Tag der Gabe von VC 394. Hinsichtlich dieser Ergebnisse finden wir in der Literatur (6,8,18,34) Bestätigung. Es wird berichtet, daß die Kreatinin-Clearance eines Individuums recht konstant sei (18,34,39). Die renale Lithium-Clearance unterliegt interindividuell (um 100-200 %), nicht aber intraindividuell Schwankungen (6,8,18,34), was auch wir bei unseren Untersuchungen beobachten konnten. Beim normalen Erwachsenen beträgt sie durchschnittlich 15 - 30 ml/min (18,34,38). Mit dem Alter nimmt sie, ähnlich der Kreatinin-Clearance, ab bis auf Werte von 10-15 ml/min (8,18,34). Bei unseren Messungen finden wir für die gesunden Probanden mittlere Werte der Lithium-Clearance von 17,87 - 20,61 ml/min. Bei den Patienten, die zum Teil beträchtlich älter waren, ergab sich für das eine Kollektiv eine durchschnittliche Lithium-Clearance von 15,12 ml/min (QUIL.RET.),

für das andere Kollektiv gilt ein mittlerer Wert von 13,4 ml/min (VC 394). Der Anteil der Lithium-Ausscheidung ist bei jungen und alten Leuten annähernd der gleiche (34,39).

Lithium wird wahrscheinlich frei durch die glomeruläre Membran filtriert; daher kann das gefilterte Lithium-"load" gleichgesetzt werden dem Produkt aus  $C_{Li}$  und  $P_{Li}$  (für  $C_{Li}$ =Lithium-Clearance,  $P_{Li}$ =Lithium-Plasmakonzentration). Die im Urin ausgeschiedene Lithium-Menge  $U_{Li} \times V$  (für  $U_{Li}$ =Lithium-Konzentration im Urin,  $V$ =Volumen des Urins) stellt einen gewissen Anteil des gefilterten "loads" dar, und dieser wird gewöhnlich als Exkretionsfraktion  $C_{Li}/C_{Kr}$  (für  $C_{Kr}$ =Kreatininclearance) bezeichnet. Sie steht in umgekehrter Beziehung zur Serum-Lithium-Konzentration (30). Die durchschnittlichen Werte für die Exkretionsfraktion schwanken um 0,2 (0,17-0,23) (34,38). Das heißt, 17 - 23 % des in den Glomerula abfiltrierten Lithium werden im Urin ausgeschieden, die restlichen 77 - 83 % in den Tubuli rückresorbiert. Diese Angaben decken sich gut mit unseren Ergebnissen. 0,163 betrug das Verhältnis von Lithium- zu Kreatinin-Clearance im Mittel bei den gesunden Probanden, 0,189 bei der Patientengruppe unter QUILONUM-RETARD und 0,171 bei der mit VC 394 behandelten Patientengruppe.

Ort und Mechanismus der tubulären Rückresorption sind noch nicht völlig geklärt; eine tubuläre Sekretion von Lithium ist bisher nicht bekannt (11, 34,39).

Die Lithium-Menge, die in einem bestimmten Zeitintervall mit dem Urin ausgeschieden wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab wie:

- der resorbierten Lithium-Menge,
- der ins Gewebe verteilten Lithium-Menge,

- der über extrarenale Wege ausgeschiedenen Lithium-Menge,
- der Lithium-Clearance (10).

Nur letzteres kann genau gemessen werden.

Eine Begründung der prozentual verschieden hohen Lithium-Ausscheidung nach Gabe der gleichen Dosis QUILONUM-RETARD bzw. VC 394 durch eine intraindividuell unterschiedliche Lithium-Clearance bietet sich bei den gesunden Probanden nicht an. Folgende Erklärungsversuche wären für die unterschiedlich hohe Lithium-Menge nach den beiden Präparaten bei den gesunden Probanden und den Patienten zu diskutieren:

- Erfolgte die Freisetzung des Lithium im Gegensatz zu den QUILONUM-RETARD-Tabletten aus den VC 394-Tabletten im Gastro-Intestinaltrakt sehr langsam, so würde vielleicht nur ein Teil des in der Tablette enthaltenen Lithiums zur Resorption gelangen; der andere Teil würde gegebenenfalls mit den Faeces ausgeschieden. Die im Urin enthaltene Lithium-Menge müßte dann entsprechend niedriger liegen.

Nach Angaben in der Literatur geschieht aber die Ausscheidung des Lithium aus dem Organismus fast vollständig durch die Nieren (8,11,18,23, 33,34,36,39,41). Nur geringe Mengen verlassen den Körper mit den Faeces; der Lithium-Verlust mit dem Schweiß ist im Normalfall unerheblich (34).

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gabe von 24,4 mval Li schieden die Probanden unter QUILONUM-RETARD im Schnitt 10,51 mval Li (43,11 % der gegebenen Li-Dosis), unter VC 394 dagegen nur 7,45 mval Li (= 30,54 % der gegebenen Li-Dosis) im Urin aus. Bei den Patienten liegt die

Lithium-Menge im Urin bei der 1. Urinsammelperiode unter QUILONUM-RETARD bei 6,02 mval Li (= 24,65 % der gegebenen Li-Dosis) und bei 4,58 mval Li (= 18,8 %) unter VC 394. Die Vermutung, daß bei VC 394 nicht das gesamte in der Tablette enthaltene Lithium im Gastro-Intestinaltrakt freigesetzt und ins Blut aufgenommen wird, liegt nahe. Eine klare Aussage über den bei beiden Lithium-Präparaten mit den Faeces ausgeschiedenen Lithium-Anteil können wir nicht machen, da dieser nicht bestimmt wurde.

- Möglich wäre eventuell eine verschiedenartige Weiterverteilung des aus beiden Präparaten jeweils ins Blut gelangten Lithiums. Insbesondere müßte die Geschwindigkeitskonstante der Austauschkinetik für das Lithium beider Präparate verschieden sein. Dagegen spricht, daß QUILONUM-RETARD und VC 394 Lithium in Form desselben Salzes, nämlich als Lithium-Karbonat, enthalten und sich lediglich hinsichtlich der Umhüllung der Wirksubstanz unterscheiden.

Nach einmaliger Gabe von 24 mval Li in Form von Lithium-Karbonat an gesunde Personen fand CONSRUCH (6) innerhalb von 24 Stunden im Urin 45 - 75 % der verabreichten Lithium-Dosis. Zu diesen Angaben stehen unsere Ergebnisse zum Teil in Diskrepanz. Nach Gabe etwa derselben Lithium-Dosis (24,4 mval, ebenfalls als Lithium-Karbonat) liegen unsere Werte bei den gesunden Probanden für QUILONUM-RETARD an der unteren Grenze der von CONSRUCH beschriebenen Werte, diejenigen für VC 394 beachtlich tiefer. BINEK (2) fand für Retard-Präparate nach 24 Stunden erst ein Fünftel des zugeführten Lithium im Urin ausgeschieden. Ein Vergleich unserer Ergebnisse bei den Patienten mit Daten anderer Autoren ist nicht möglich, da uns keine vergleichbaren Angaben bekannt sind.

## 2. Lithium-Ausscheidung bei Patienten am Tag des Tagesprofils

Beim ungepaarten T-Test finden wir zwischen beiden Patientengruppen weder hinsichtlich der Lithium-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin noch hinsichtlich der Lithium-Clearance wesentliche Unterschiede. Nach einer 14-tägigen Gabe der Lithium-Präparate scheint also nicht nur die morgendliche Equilibrium-Konzentration im Serum bei beiden Medikamenten ähnlich zu liegen, sondern auch die Werte für die Lithium-Ausscheidung im Urin liegen in sich etwa entsprechenden Bereichen. Bei den Gruppenmittelwerten zeigt sich wieder der Trend, daß die für QUILONUM-RETARD gefundenen Werte etwas über denjenigen für VC 394 liegen. Zur Erklärung dieser Tatsache scheidet der Zufall wahrscheinlich aus, zumal wir auch bei den gesunden Probanden ähnliche Ergebnisse fanden. Eine Häufung von Patienten mit einer hohen Lithium-Clearance in dem einen, mit einer niedrigen Lithium-Clearance in dem anderen Kollektiv ist statistisch unwahrscheinlich. Eine mögliche Erklärung wäre eine im Vergleich zu QUILONUM-RETARD geringere Zerfallsrate von VC 394 und somit eine höhere Lithium-Ausscheidung per via naturalis bei VC 394.

Ein intraindividueller Vergleich der Lithium-Clearance eines Patienten an Tag I-II mit derjenigen, welche sich bei ihm bei der zweiten Urinsammelperiode ergab, bestätigt erneut, daß die Lithium-Clearance bei der gleichen Person relativ konstant ist (6,8,18,34). Kleine Abweichungen sind u.U. auf Sammel- oder Meßfehler zurückzuführen.

Für die Exkretionsfraktionen der Patienten an den verschiedenen Sammeltagen fanden wir im gepaarten

T-Test weder für das Patientenkollektiv unter QUILONUM-RETARD noch für dasjenige unter VC 394 signifikante Unterschiede, was mit Literaturangaben über die intraindividuelle Konstanz von Lithium- und Kreatinin-Clearance übereinstimmt (6,8,18,34,39). Eine hoch signifikante Abweichung stellen wir für beide Lithium-Präparate fest hinsichtlich des Prozentsatzes des an den verschiedenen Sammelperioden im 24-Stunden-Urin ausgeschiedenen Lithium-Anteils an der gegebenen Lithium-Tagesdosis. Verständlich scheint dies dadurch, daß der Patient 14 Tage nach Beginn der Lithium-Medikation längst ein Equilibra-tionsgleichgewicht zwischen Lithium-Konzentration im Serum und in den Gewebekompartimenten erreicht hat. Er kumuliert das verabreichte Lithium daher nicht mehr in dem Maße im Körper wie zu Beginn der Lithium-Medikation, sondern benötigt die tägliche Lithium-Dosis lediglich zur Erhaltung seiner Lithium-Konzentration, also zum Ausgleich des ausgeschiedenen Lithium. Ein größerer Anteil des zugeführten Lithium kommt über die Nieren zur Ausscheidung.

NOYES (23) gibt für die Lithium-Ausscheidung im Urin innerhalb von 24 Stunden einen Prozentsatz von 55 - 75 % der verabreichten Dosis an. Diese Werte gelten bei chronischer Lithium-Gabe etwa ab dem 6. - 7. Tag. In Übereinstimmung damit fanden wir für das Kollektiv unter QUILONUM-RETARD einen mittleren Wert von 66,58 % (St.abw. 6,05); für das Kollektiv unter VC 394 liegt der mittlere Wert ( $\bar{m}$  = 58,43 %, St.abw. 16,9) an der unteren Grenze des von NOYES angegebenen Bereiches.

### III. NEBENWIRKUNGEN

#### 1. Tremor

Beim Lithium-bedingten Tremor handelt es sich um einen feinschlägigen Tremor, dessen Entstehungsmechanismus nicht genau geklärt ist, von dem aber im Gegensatz zu anderen Tremorarten bekannt ist, daß er auf  $\beta$ -Blocker anspricht (9,14,16,22,29,36). In unserer Untersuchung versuchten wir festzustellen, ob sich bei Lithium-Gabe ein Tremor entwickelt und inwieweit dieser in Korrelation zur Lithium-Serum-Konzentration steht. Bei der Versuchsanordnung waren wir uns darüber klar, daß wir mit unserer Meßmethode verschiedene Fehler nicht ausschließen konnten. Ein Lerneffekt ließ sich nicht vermeiden, eine Erfassung der Amplitude des Tremors war nicht möglich.

#### a) Tremor bei einmaliger Gabe von Lithium an gesunde Probanden

Da keiner der gesunden Probanden während der Untersuchungen über Lithium andere Medikamente einnahm, ist eine Beeinflussung eines eventuell auftretenden Händetremors durch andere Pharmaka von vornherein auszuschließen. Die individuellen Voraussetzungen hinsichtlich eines vorhandenen Grundtremors waren für beide Lithium-Präparate dieselben, da sich die Versuchsgruppen jeweils aus den gleichen Probanden zusammensetzten.

Literaturangaben zufolge besteht eine Beziehung zwischen Anstiegssteilheit sowie Höhe der Serum-Lithium-Konzentration und dem Auftreten von Tremor (9,18,35,40). Eine eindeutige Aussage darüber, ob bei den gesunden Probanden nach akuter Lithium-Ga-

be eine Korrelation besteht zwischen Serum-Lithium-Konzentration und Entwicklung eines Händetremors ist aus unseren Ergebnissen nicht zulässig. Wahrscheinlich scheint, daß es innerhalb der ersten 24 Stunden weder nach Gabe von QUILONUM-RETARD noch nach Gabe von VC 394 zu einer mit der Höhe der Serum-Lithium-Konzentration in Zusammenhang stehenden Steigerung des Tremors der Hände kommt.

Eine unterschiedliche Beeinflussung des Händetremors durch die verschiedenen Lithium-Präparate können wir bei den gesunden Probanden nach akuter Lithium-Gabe nicht feststellen.

In der Literatur finden wir zwar unter den initialen Nebenwirkungen des Lithium den Tremor der Hände meist miterwähnt (9,18,34,35,36,40), doch nähere Angaben über ein Auftreten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Verabreichung von 24,4 mval Lithium sind uns nicht bekannt. Nur ein Autor (6) berichtet nach einmaliger Gabe von 36 mval Li in einem von fünf Fällen vom Auftreten eines Händetremors.

Bei der Beurteilung der einzelnen über den Tag hin verteilten Tremormessungen bei den gesunden Probanden müssen neben der individuellen Tremordisposition die momentane Konzentrationsfähigkeit und die Tagesrhythmik der einzelnen beachtet werden sowie jeweilige Umwelteinflüsse (18,22,29,34,35). All diese nicht festgehaltenen Faktoren können sich auf die gewonnenen Ergebnisse ausgewirkt haben.

#### b) Tremor bei chronischer Gabe von Lithium an Patienten

Vergleichen wir die Auswertungsergebnisse beider Patientenkollektive miteinander, so kann an Hand unserer Untersuchungen nicht definitiv entschieden

werden, ob nach Verabreichung von QUILONUM-RETARD tatsächlich häufiger ein feinschlägiger Tremor der Hände auftritt als nach Verabreichung von VC 394 (vgl. Anhang, Tab. 14). Der Hinweis dafür ist zwar gegeben, doch kann er nicht genügend untermauert werden. Zum einen sind die Patientengruppen klein und aus verschiedenen Patienten zusammengesetzt. Dies bedeutet, daß wir unterschiedliche Ausgangsbasen für die Entstehung eines Lithium-abhängigen Tremors annehmen müssen. Individuelle Faktoren wie Alter, Intelligenz, Konzentrationsvermögen, Persönlichkeitsstruktur oder aktuelles psychisches Befinden gehen als Fehlerquelle in die Untersuchung ein (18,22,29,34,35). Die gewonnenen Ergebnisse streuen in ihrer Aussage weit; innerhalb eines Kollektivs weisen sie nicht stets in eine Richtung. In Bezug auf die Nebenmedikation der einzelnen Patienten in beiden Kollektiven waren keine gleichen Voraussetzungen gegeben. Wie wir wissen, kann ein Tremor nicht nur durch Lithium bedingt sein (9,18,34,35,40), sondern beispielsweise auch bei Verabreichung von Neuroleptika als Nebenwirkung im Rahmen eines Parkinson-Syndroms auftreten. Dieser Tremor spricht im Gegensatz zum Lithium-bedingten auf Antiparkinsonmittel an (9,14,16,22,29,36). Der durch Thymoleptika hervorgerufene Tremor ist weniger belästigend und tritt im Rahmen von unerwünschten vegetativen Symptomen auf (22,28,32,36). Stehen die Patienten nun während der Untersuchungsphase über Lithium unter einer Zusatzmedikation von Neuro- oder Thymoleptika, so kann ein eventuell vorhandener Tremor auch durch diese bedingt sein, oder es kann zumindest zu einer Überlagerung von Lithium-bedingtem und andersweitig verursachtem Tremor kommen.

Bleibt die Tagesdosis der verabreichten Medikamente während der gesamten Kontrollperiode für Lithium konstant, so ist anzunehmen, daß ein durch Lithium hervorgerufener Tremor sich auf den als Nebenwirkung von Neuro- oder Thymoleptika aufgetretenen Tremor "aufpfropft" und so wieder meß- und beurteilbar wird. Ungünstiger wäre die Situation, wenn die Dosis der verabfolgten Neuro- und Thymoleptika während der Dauer des Versuchs verändert würde. Eine Beurteilung des gemessenen Tremors bezüglich seiner Abhängigkeit von der Lithium-Medikation wäre unter diesen Bedingungen kaum möglich.

Eine Patientin (Nr. 2), welche neben VC 394 ein Thymoleptikum in ständig wechselnder Dosis erhielt, konnte aus genannten Gründen nicht in die Auswertung der Ergebnisse des Tremortests miteinbezogen werden.

Die bei drei mit VC 394 behandelten Patienten (Nr. 1, 3, und 5) beobachtete Abnahme der täglichen Anschlagsquoten im Verlaufe der Kontrollperiode drängt die Überlegung auf, daß sich ein von der Serum-Lithium-Konzentration unabhängiger Lernvorgang hinsichtlich des Umgangs mit dem Tremormeßgerät entwickelt hat. Faktoren wie Besserung des Krankheitsbildes oder wachsende Bereitschaft zur Mitarbeit können sich im Einzelfall ausgewirkt haben (vgl. Patient Nr. 1).

## 2. Sonstige Lithium-bedingte Nebenwirkungen

Während einer Lithium-Therapie kann es bei einer bestehenden individuellen Disposition (6) zu zwei Formen unerwünschter Nebenwirkungen kommen (8,9,18, 36): - zum einen zu initialen Nebenwirkungen und

- zum anderen zu Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung.

Zu den erstgenannten zählen gastrointestinale Beschwerden, Beschwerden von Seiten des Zentralnervensystems und Durstgefühl (9,18,34,35,36,40). Die letztgenannten lassen sich unterteilen in Nebenwirkungen, die aus der initialen Phase persistieren (z. B. der feinschlägige Tremor der Hände) und in solche, die erst im Laufe der Langzeitbehandlung auftreten können (z. B. euthyreote diffuse Kröpfe, Gewichtszunahme, Libido- und Potenzstörungen) (8, 18,22,23,34,36).

Die unterschiedliche Neigung der einzelnen Personen zur Aggravation bzw. Verharmlosung eventuell auftretender Nebenwirkungen stellt bei der Auswertung der Nebenwirkungsbögen eine gewisse Fehlerquelle dar, insbesondere bei den Patienten.

a) Auftreten von Nebenwirkungen bei einmaliger Gabe beider Lithium-Präparate an gesunde Probanden

Wie aus der Literatur bekannt ist, können die initialen Nebenwirkungen unmittelbar zu Beginn der Lithium-Behandlung auftreten, und zwar bei noch relativ niedrigen Serum-Lithium-Konzentrationen (9,18,34,35,36,40).

Im Akutversuch waren die Probanden im Unklaren darüber belassen worden, welches Lithium-Präparat sie jeweils eingenommen hatten. Trotzdem häufen sich die Angaben von Nebenwirkungen nach Verabreichung von QUILONUM-RETARD. Eine Beeinflussung des Versuchsergebnisses zugunsten von VC 394 durch die einzelnen Probanden war also nicht möglich. VC 394 scheint bezüglich des Auftretens von initialen Nebenwirkungen nach akuter Gabe dem anderen Lithium-Präparat überlegen zu sein.

Das Auftreten der initialen Nebenwirkungen ist unabhängig von der Art des gegebenen Lithium-Salzes (35) und fällt meist mit dem Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration während der ersten 1-4 Stunden nach Einnahme der Lithium-Tabletten zusammen (34, 35). Unsere Ergebnisse stehen mit diesen Literaturangaben in Übereinklang. Die gesunden Probanden klagten nur während der Phase des Anstiegs und des Maximums der Serum-Lithium-Konzentration über Nebenwirkungen. 6-8 Stunden nach der morgendlichen Lithium-Einnahme gab keiner der Probanden mehr Störungen des subjektiven Befindens an.

Die Nebenwirkungen zeigen einen Zusammenhang mit der Dosishöhe, der Anflutungsgeschwindigkeit und dem Gradienten des Anstiegs (6,34). Wie verschiedene Autoren beschreiben (6,9,16,34), treten Nebenwirkungen um so häufiger auf, je steiler der Anstieg und je höher das Maximum der Serum-Lithium-Konzentration ist. Diese Aussage bietet sich als Erklärung dafür an, daß im Akutversuch unter VC 394 im Schnitt weniger Nebenwirkungen auftreten als unter QUILONUM-RETARD. Für VC 394 scheinen unsere Untersuchungen nämlich im Vergleich zu QUILONUM-RETARD eine langsamere Resorption, eine geringere Anflutungsgeschwindigkeit von Lithium im Serum und ein niedrigeres Tagesmaximum zu ergeben. Hinsichtlich der Art der von den gesunden Probanden angegebenen initialen Nebenwirkungen werden unsere Befunde durch verschiedene Autoren bestätigt (9,18,34,34,36,40). Die Probanden klagten über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, über Beschwerden von Seiten des Zentralnervensystems wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit und über vermehrtes Durstgefühl. Diese Nebenwirkungen waren geringfügig-

gig, wie es auch in der Literatur (8,34,36) erwähnt wird.

b) Auftreten von Nebenwirkungen bei chronischer Gabe beider Lithium-Präparate an Patienten

Beim Auswerten der Nebenwirkungsbögen der Patienten müssen wir deren Unzuverlässigkeit und Unzulänglichkeit beim täglichen Ausfüllen der Bögen in Rechnung ziehen. Verfälschende Effekte auf die Ergebnisse könnten sich dadurch ergeben.

Erschwert wird der direkte Vergleich der nach Gabe der verschiedenen Lithium-Präparate jeweils auftretenden Nebenwirkungen dadurch, daß die beiden Patientenkollektive nicht aus den gleichen Patienten zusammengesetzt waren. Ein intraindividueller Vergleich ist somit nicht möglich.

Eine Häufung von Patienten mit einer individuell stärkeren Disposition zu Nebenwirkungen in dem einen, mit einer individuell geringeren Disposition in dem anderen Patientenkollektiv ist statistisch unwahrscheinlich, so daß eine darin begründete falsche Prägung der Ergebnisse kaum zu befürchten ist.

Aus unseren Ergebnissen bei den Patientengruppen läßt sich nicht eindeutig entscheiden, ob und bei welchem der beiden Lithium-Präparate bei chronischer Gabe vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Die beim Akutversuch gefundene Tendenz des vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen unter QUILONUM-RETARD bestätigt sich im chronischen Versuch nicht, wenn wir davon absehen, daß von je sechs Patienten unter VC 394 einer (Nr. 5), unter QUILONUM-RETARD dagegen keiner vollkommen beschwerdefrei war. Hinsichtlich der Art der von den Patienten angegebenen Nebenwirkungen lassen sich keine nennenswerten

Unterschiede zwischen beiden Lithium-Präparaten feststellen. Im gesamten entsprechen die angegebenen Nebenwirkungen den in der Literatur erwähnten (8,9,18,22,23,34,35,36,40), wobei sie im einzelnen den initialen Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Die Patienten beklagten unter anderem Übelkeit, Brechreiz, trockenen Mund und faden Mundgeschmack als gastrointestinale Störungen, ferner Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und geistige Verlangsamung als Beschwerden von Seiten des Zentralnervensystems sowie vermehrten Durst.

Bei unseren Untersuchungen waren die Nebenwirkungen geringfügig und ungefährlich, die Lithium-Therapie mußte in keinem Fall wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen werden. Dies deckt sich mit Angaben verschiedener anderer Autoren (8,34,46).

Wie ferner berichtet wird (8,18,36), bilden sich die genannten initialen Nebenwirkungen bei Weiterführung der Lithium-Therapie meist nach den ersten zwei Wochen spontan zurück. Da sich unsere Kontrollperiode nur über den Zeitraum der ersten 14 Tage erstreckte und die Lithium-Medikation danach zudem kurzfristig unterbrochen wurde, verfolgten wir die weitere Entwicklung der Nebenwirkungen nicht mehr.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zweck der Untersuchung war der Wirkungsvergleich von zwei verschiedenen galenischen Formen des Lithium-Carbonats. Aufgrund der experimentellen Voruntersuchungen konnte erwartet werden, daß beide Präparate eine sogenannte Retardwirkung haben.
2. Als Kriterien der Retardwirkung wurden Resorption, Tagesverlauf der Serum-Lithium-Konzentration, Ausscheidung und Lithium-Clearance sowie die Nebenwirkungen (unter besonderer Berücksichtigung des Tremors) untersucht.
3. Es wurden durchgeführt:
  - 3.1 ein akuter Versuch an 7 gesunden Probanden, die von beiden Präparaten im Abstand von 5 - 6 Tagen jeweils eine einmalige Dosis bekamen;
  - 3.2 ein chronischer Versuch, bei dem beide Präparate jeweils 7 Patienten mit Erkrankungen des cyclothymen Formenkreises im Rahmen einer Rezidivprophylaxe langfristig verabreicht wurden.
4. Die Bestimmung von Lithium in Serum und Urin erfolgte flammenphotometrisch. Bei den Serum-Lithium-Bestimmungen wurde mit einer Micromethode gearbeitet. Die Nebenwirkungen wurden mit Hilfe von Selbstbeurteilungsbögen erfaßt. Die Messung des Tremors erfolgte mit einem Gerät von JAHNKE.
5. Nach den Einzelgaben liegen die Lithium-Serum-Konzentrationen im Tagesprofil bei VC 394 signifikant niedriger als bei QUILONUM-RETARD. Die Anflutungsgeschwindigkeit ist bei VC 394 geringer; die maximalen Lithium-Serum-Konzentrationen liegen nach VC 394 niedriger; der Abfall der

Lithium-Serum-Konzentration nach VC 394 ist flacher.

6. Nach chronischer Applikation fanden sich die gleichen Verhältnisse (siehe 5.).
7. Die intraindividuelle Schwankungsbreite der Serum-Lithium-Konzentration im Tagesverlauf ist nach VC 394 geringer als nach QUILONUM-RETARD.
8. Für VC 394 ist im Vergleich zu QUILONUM-RETARD eine geringere Zerfallsrate im Gastro-Intestinaltrakt anzunehmen.
9. Bei chronischer Gabe der beiden Lithium-Präparate erreichen die Patienten beider Versuchsgruppen nach 5 - 6 Tagen ein "steady-state" zwischen Lithium-Aufnahme und -Ausscheidung. Für die zugehörigen Lithium-Serum-Werte ergab sich bei gleicher Dosierung in der QUILONUM-RETARD-Gruppe eine interindividuelle Streuung zwischen 0,51 - 0,95 mval/l, in der VC 394-Gruppe zwischen 0,45 - 0,81 mval/l.
10. Nach Absetzen der Lithium-Präparate im chronischen Versuch sank die Serum-Lithium-Konzentration unter beiden Präparaten in einem Abfall erster Ordnung ab. Beim Vergleich der Eliminationshalbwertszeiten beider Präparate ergab sich kein signifikanter Unterschied.
11. Bei QUILONUM-RETARD wird nach einmaliger Gabe im 24-Stunden-Urin eine größere Lithium-Menge ausgeschieden als nach VC 394.

Nach chronischer Verabreichung der beiden Präparate finden sich hinsichtlich der Lithium-Ausscheidung (24 h-Urin) keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Lithium-Präparaten. Die Werte für QUILONUM-RETARD liegen allerdings jeweils geringfügig über denjenigen für VC 394. Diese Angaben gelten für beide

Urinsammelperioden während des chronischen Versuchs.

12. Die Werte beider Gruppen für Lithium-Clearance und Exkretionsfraktion weichen nicht signifikant voneinander ab. Intraindividuell bestehen nur geringe Schwankungen zwischen den Werten der ersten und zweiten Urinsammelperiode.
13. Nach einmaliger Gabe von QUILONUM-RETARD wurden von den gesunden Probanden häufiger Nebenwirkungen registriert als nach VC 394.
14. Im Akutversuch war kein Unterschied für die beiden Präparate hinsichtlich der Tremor-induzierenden Wirkung nachzuweisen.
15. Nach chronischer Applikation bei Patienten ergab sich für die Häufigkeit der Nebenwirkungen kein eindeutiger Unterschied für die beiden Präparate.
16. Bei chronischer Applikation kam es nach QUILONUM-RETARD bei 3 Patienten, nach VC 394 nur bei 1 Patienten zur Steigerung des Tremors.

Anhang, Tab. 1: Serum-Lithium-Konzentrationen der  
gesunden Probanden nach einmaliger  
Gabe von 2 Tabletten

a) QUILONUM-RETARD (24,4 mval Li) bzw.

b) VC 394 (24,4 mval Li)

zu a) QUILINUM-RETARD:

| zeitl. Abstand<br>der Li-Best.v.<br>der Li-Verabr.<br>(Stunden) | P.A                           | P.B  | P.C  | P.D  | P.E  | P.F  | P.G  |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|
|                                                                 | ( m v a l L i / l S e r u m ) |      |      |      |      |      |      |
| 0                                                               | 0,00                          | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,12 |
| 1/2                                                             | 0,03                          | 0,09 | 0,13 | 0,10 | 0,06 | 0,16 | 0,38 |
| 1                                                               | 0,28                          | 0,66 | 0,48 | 0,64 | 0,79 | 0,36 | 0,59 |
| 2                                                               | 0,52                          | 0,94 | 0,91 | 0,77 | 0,89 | 0,53 | 0,78 |
| 3                                                               | 0,75                          | 1,04 | 0,69 | 0,80 | 0,83 | 0,65 | 0,98 |
| 4                                                               | 0,66                          | 1,07 | 1,05 | 1,06 | 0,72 | 0,56 | 1,09 |
| 5                                                               | 0,55                          | 1,03 | 0,73 | 1,13 | 0,56 | 0,62 | 0,72 |
| 6                                                               | 0,50                          | 0,95 | 0,64 | 0,96 | 0,60 | 0,43 | 0,78 |
| 8                                                               | 0,48                          | 0,72 | 0,41 | 0,74 | 0,39 | 0,32 | 0,54 |
| 10                                                              | 0,45                          | 0,53 | 0,31 | 0,49 | 0,33 | 0,23 | 0,50 |
| 12                                                              | 0,42                          | 0,38 | 0,18 | 0,40 | 0,26 | 0,15 | 0,38 |
| 24                                                              | 0,18                          | 0,26 | 0,15 | 0,32 | 0,18 | 0,10 | 0,32 |
| 26                                                              | 0,17                          | 0,19 | 0,10 | 0,29 | 0,15 | 0,10 | 0,31 |
| 28                                                              | 0,15                          | 0,13 | 0,10 | 0,19 | 0,15 | 0,09 | 0,30 |

P = Proband Nr.

Anhang, Tab. 1 - FORTSETZUNG

zu b) VC 394:

| zeitl. Abstand<br>der Li-Best.v.<br>der Li-Verabr.<br>(Stunden) | P.A                           | P.B  | P.C  | P.D  | P.E  | P.F  | P.G  |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|
|                                                                 | ( m v a l L i / l S e r u m ) |      |      |      |      |      |      |
| 0                                                               | 0,09                          | 0,12 | 0,03 | 0,04 | 0,05 | 0,09 | 0,00 |
| 1/2                                                             | 0,25                          | 0,07 | 0,21 | 0,10 | 0,12 | 0,15 | -    |
| 1                                                               | 0,27                          | 0,28 | 0,22 | 0,17 | 0,12 | 0,19 | 0,22 |
| 2                                                               | 0,30                          | 0,67 | 0,33 | 0,38 | 0,15 | 0,24 | 0,24 |
| 3                                                               | 0,39                          | 0,60 | 0,49 | 0,38 | 0,40 | 0,34 | 0,21 |
| 4                                                               | 0,38                          | 0,71 | 0,43 | 0,31 | 0,37 | 0,36 | 0,21 |
| 5                                                               | 0,37                          | 0,55 | 0,34 | 0,25 | 0,34 | 0,18 | 0,22 |
| 6                                                               | 0,36                          | 0,56 | 0,41 | 0,32 | 0,31 | 0,37 | 0,21 |
| 8                                                               | 0,33                          | 0,56 | 0,28 | 0,32 | 0,28 | 0,27 | 0,17 |
| 10                                                              | 0,30                          | 0,56 | 0,31 | 0,28 | 0,23 | 0,19 | 0,20 |
| 12                                                              | 0,28                          | 0,31 | 0,28 | 0,24 | 0,22 | 0,15 | 0,17 |
| 24                                                              | 0,25                          | 0,12 | 0,21 | 0,22 | 0,20 | 0,15 | 0,15 |
| 26                                                              | 0,21                          | 0,10 | 0,13 | 0,20 | 0,18 | 0,11 | 0,13 |
| 28                                                              | 0,18                          | 0,09 | 0,09 | 0,15 | 0,13 | 0,09 | 0,13 |

P = Proband Nr.

Anhang, Tab. 2: Einzelwerte der gesunden Probanden  
in beiden Untersuchungsreihen bezügl.

- 1) zeitl. Lage der Maxima der Serum-Lithium-Konz.
- 2) Differenz zw. Maximal- und Ausgangswert d. Serum-Li-Konz.
- 3) Tagesdurchschnittskonzentration von Li im Serum

| Proband   | 1) zeitl. Lage der Maxima der Serum-Li-Konzentration |      | 2) Maximal- minus Ausgangskonzentration |      | 3) Tagesdurchschnittskonzentration |      |
|-----------|------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|------|------------------------------------|------|
|           | ( STUNDEN )                                          |      | ( m v a l L i / l S e r u m )           |      |                                    |      |
|           | a)                                                   | b)   | a)                                      | b)   | a)                                 | b)   |
| A         | 3                                                    | 3    | 0,75                                    | 0,30 | 0,57                               | 0,29 |
| B         | 4                                                    | 4    | 1,07                                    | 0,59 | 0,53                               | 0,40 |
| C         | 4                                                    | 3    | 1,05                                    | 0,46 | 0,35                               | 0,29 |
| D         | 5                                                    | 2,5  | 1,08                                    | 0,34 | 0,54                               | 0,26 |
| E         | 2                                                    | 3    | 0,89                                    | 0,35 | 0,37                               | 0,24 |
| F         | 4                                                    | 6    | 0,65                                    | 0,28 | 0,25                               | 0,19 |
| G         | 3                                                    | 2    | 0,97                                    | 0,24 | 0,50                               | 0,18 |
| $\bar{m}$ | 3,57                                                 | 3,07 | 0,92                                    | 0,36 | 0,45                               | 0,26 |
| s         | 0,97                                                 | 0,73 | 0,17                                    | 0,12 | 0,12                               | 0,07 |

a) = Untersuchungsreihe über QUILONUM-RETARD

b) = Untersuchungsreihe über VC 394

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für 7 Probanden einer Untersuchungsreihe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

Anhang, Tab. 3: Ergebnisse über die Lithium-Ausscheidung im Urin nach einmaliger Gabe von 2 Tabl. QUILONUM-RETARD bzw. VC 394 an je 7 gesunde Probanden

| Proband   | Li-Menge im 24-Stunden-Urin |       | Li-Ausscheidung in 24 Std. in % der gegebenen Li-Dosis ( % ) |       | Lithium-Clearance $C_{Li}$ ( ml / min ) |       | Exkretionsfraktion $C_{Li} : C_{Kr}$ |       |
|-----------|-----------------------------|-------|--------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
|           | ( mval Li )                 | a) b) | a)                                                           | b)    | a)                                      | b)    | a)                                   | b)    |
|           |                             |       |                                                              |       |                                         |       |                                      |       |
| A         | 9,70                        | 6,98  | 39,8                                                         | 28,6  | 11,84                                   | 16,47 | 0,153                                | 0,143 |
| B         | 11,04                       | 9,36  | 45,2                                                         | 38,4  | 14,41                                   | 16,19 | 0,125                                | 0,168 |
| C         | 11,45                       | 9,95  | 47,0                                                         | 40,7  | 22,79                                   | 24,08 | 0,341                                | 0,211 |
| D         | 11,72                       | 7,54  | 48,2                                                         | 30,9  | 15,15                                   | 22,99 | 0,107                                | 0,120 |
| E         | 9,15                        | 5,72  | 37,5                                                         | 23,5  | 17,24                                   | 16,93 | 0,121                                | 0,094 |
| F         | 11,25                       | 8,30  | 46,1                                                         | 34,0  | 30,86                                   | 28,97 | 0,225                                | 0,174 |
| G         | 9,28                        | 4,32  | 38,0                                                         | 17,7  | 12,81                                   | 16,95 | 0,154                                | 0,128 |
| $\bar{m}$ | 10,51                       | 7,45  | 43,11                                                        | 30,54 | 17,87                                   | 20,61 | 0,175                                | 0,148 |
| s         | 1,09                        | 1,98  | 4,53                                                         | 8,11  | 6,76                                    | 5,01  | 0,083                                | 0,039 |

a) = Untersuchungsreihe über QUILONUM-RETARD

b) = Untersuchungsreihe über VC 394

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für 7 Probanden einer Untersuchungsreihe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

$C_{Kr}$  = Kreatinin-Clearance

$C_{Li}$  = Lithium-Clearance

Anhang, Tab. 4: Ergebnisse des ungepaarten T-Tests  
zum Vergleich der Serum-Lithium-Kon-  
zentrationen nach Verabreichung von QUILONUM-RETARD  
bzw. VC 394 an 7 gesunde Probanden

| zeitl. Abstand der<br>Li-Bestimmung von<br>der Li-Verabrei-<br>chung ( STUNDEN ) | p - Wert      |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 0                                                                                | < 0,05        |
| 1/2                                                                              | < 0,05        |
| 1                                                                                | < 0,0005      |
| 2                                                                                | < 0,0005      |
| 3                                                                                | < 0,0005      |
| 4                                                                                | < 0,0005      |
| 5                                                                                | < 0,0005      |
| 6                                                                                | < 0,0025      |
| 8                                                                                | < 0,01        |
| 10                                                                               | < 0,05        |
| 12                                                                               | nicht signif. |
| 24                                                                               | nicht signif. |
| 26                                                                               | nicht signif. |
| 28                                                                               | nicht signif. |

Anhang, Tab. 5: Ergebnisse des gepaarten T-Tests zum  
Vergleich der Serum-Lithium-Konzentra-  
tionen eines Probanden nach Gabe von QUILONUM-RETARD  
mit denjenigen desselben Probanden nach Gabe von VC 394

| Proband | p - Wert |
|---------|----------|
| A       | < 0,05   |
| B       | < 0,0025 |
| C       | < 0,025  |
| D       | < 0,0005 |
| E       | < 0,01   |
| F       | < 0,0125 |
| G       | < 0,0005 |

Anhang, Tab. 6: Morgendliche Serum-Lithium-Konzentrationen der Patienten unter

a) QUILONUM-RETARD

b) VC 394 für den

AA) Anstieg von Tag I bis Tag XV

BB) Abfall nach Absetzen der Li-Medikation (1.-6. Tag)

zu a) QUILONUM-RETARD, AA):

| Tag u. Zeit d. Serum-Li-Best. (Tag, Uhrzeit) | P. I | P. II                         | P. III | P. IV | P. V | P. VI | P. VII | m    | s    |
|----------------------------------------------|------|-------------------------------|--------|-------|------|-------|--------|------|------|
|                                              |      | ( m v a l L i / l S e r u m ) |        |       |      |       |        |      |      |
| T. I, 8 h                                    | 0,00 | 0,00                          | 0,00   | 0,00  | 0,00 | 0,00  | 0,00   | 0,00 | 0,00 |
| 12 h                                         |      | 0,60                          | 0,16   | 0,37  | 0,54 | 0,19  | 0,35   | 0,37 | 0,18 |
| 20 h                                         |      | 0,28                          | 0,20   | 0,26  | 0,14 | 0,22  | -      | 0,22 | 0,06 |
| T. II, 8 h                                   |      | 0,44                          | 0,32   | 0,46  | 0,39 | 0,33  | 0,27   | 0,37 | 0,07 |
| T. III, 8 h                                  |      | 0,61                          | 0,48   | 0,67  | 0,47 | 0,26  | 0,42   | 0,49 | 0,15 |
| T. IV, 8 h                                   | -    |                               | 0,60   | 0,74  | 0,68 | 0,27  |        | 0,57 | 0,20 |
| T. V, 8 h                                    | 0,80 | 0,80                          | 0,74   | 0,88  | 0,58 | 0,47  |        | 0,69 | 0,17 |
| T. VI, 8 h                                   | 0,68 | 0,68                          | 0,60   | 0,93  | 0,72 | 0,53  |        | 0,69 | 0,15 |
| T. VII, 8 h                                  | 0,69 | -                             | -      | -     | -    | 0,79  |        | 0,74 | 0,07 |
| T. VIII, 8 h                                 | 0,70 | 0,47                          | 0,47   | 0,87  | 0,76 | 1,04  |        | 0,77 | 0,21 |
| T. IX, 8 h                                   | 0,79 | 0,47                          | 0,47   | 0,88  | 0,76 | -     |        | 0,73 | 0,18 |
| T. X, 8 h                                    | 0,80 | 0,47                          | 0,47   | 0,88  | 0,70 | 1,19  |        | 0,81 | 0,26 |
| T. XI, 8 h                                   | 0,74 | 0,47                          | 0,47   | 0,84  | 0,75 | 0,96  |        | 0,75 | 0,18 |
| T. XII, 8 h                                  | 0,62 | 0,52                          | 0,52   | 0,89  | 0,67 | 0,92  |        | 0,72 | 0,17 |
| T. XIII, 8 h                                 | 0,54 | 0,52                          | 0,52   | 0,88  | 0,68 | 0,88  | 0,60   | 0,70 | 0,17 |
| T. XIV, 8 h                                  | 0,57 | -                             | -      | -     | -    | 0,94  | 0,64   | 0,75 | 0,26 |
| T. XV, 8 h                                   | 0,60 | 0,52                          | 0,52   | 0,81  | 0,66 |       |        | 0,73 | 0,20 |

Fortsetzung siehe bitte nächste Seite

## zu A) QUILONUM-RETARD, BB):

| Tag u. Zeit d.<br>Serum-Li-Best.<br>(Tag, Uhrzeit) | P.I  | P.II | P.III     | P.IV | P.V  | P.VI      | P.VII | m    | s    |
|----------------------------------------------------|------|------|-----------|------|------|-----------|-------|------|------|
|                                                    |      |      | ( m v a l | L i  | / l  | S e r u m | )     |      |      |
| 1. Tag, 8 h                                        | 0,60 | 0,49 | 0,80      | 0,69 | 1,04 | 0,64      |       | 0,71 | 0,19 |
| 10 h                                               | 0,57 | 0,46 | 0,77      | 0,62 | -    | 0,54      |       | 0,59 | 0,12 |
| 12 h                                               | 0,55 | 0,42 | 0,73      | 0,57 | -    | 0,48      |       | 0,55 | 0,12 |
| 2. Tag, 8 h                                        | 0,14 | 0,26 | 0,53      | 0,39 | 0,53 | 0,27      |       | 0,35 | 0,16 |
| 3. Tag, 8 h                                        | 0,00 | 0,13 | 0,36      | 0,20 | 0,35 | 0,11      |       | 0,19 | 0,14 |
| 4. Tag, 8 h                                        | -    | —    | 0,16      | 0,10 | 0,25 | -         |       | 0,10 | 0,10 |
| 5. Tag, 8 h                                        | 0,00 | —    | —         | —    | 0,12 | 0,00      |       | 0,05 | 0,10 |

Anhang, Tab. 6 - FORTSETZUNG II

zu b) VC 394, AA):

| Tag u. Zeit d. P.1 |      | P.2                           | P.3  | P.4  | P.5  | P.6  | P.7  | m    | s    |
|--------------------|------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Serum-Li-Best.     |      | ( m v a l L i / l S e r u m ) |      |      |      |      |      |      |      |
| (Tag, Uhrzeit)     |      |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| T. I,              | 8 h  | 0,00                          | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
|                    | 12 h | 0,45                          | 0,08 | -    | 0,26 | 0,16 | -    | 0,23 | 0,14 |
|                    | 20 h | -                             | 0,12 | -    | 0,23 | 0,11 | -    | 0,16 | 0,05 |
| T. II,             | 8 h  | 0,53                          | 0,28 | 0,33 | 0,31 | 0,28 | 0,31 | 0,34 | 0,09 |
| T. III,            | 8 h  | 0,80                          | 0,51 | 0,69 | 0,41 | 0,49 | -    | 0,56 | 0,15 |
| T. IV,             | 8 h  | 0,78                          | 0,45 | 0,80 | 0,35 | -    | -    | 0,57 | 0,20 |
| T. V,              | 8 h  | 0,85                          | -    | 0,74 | 0,45 | 0,64 | 0,96 | 0,64 | 0,23 |
| T. VI,             | 8 h  | 0,69                          | 0,60 | 0,77 | 0,60 | 0,78 | 1,03 | 0,71 | 0,18 |
| T. VII,            | 8 h  | 0,69                          | -    | 0,44 | 0,74 | 0,60 | 1,00 | 0,69 | 0,18 |
| T. VIII,           | 8 h  | 0,70                          | 0,56 | 0,77 | 0,62 | 0,55 | 0,90 | 0,66 | 0,14 |
| T. IX,             | 8 h  | 0,71                          | 0,56 | -    | 0,80 | -    | 0,64 | 0,66 | 0,09 |
| T. X,              | 8 h  | 0,83                          | 0,68 | -    | 0,79 | 0,52 | 0,69 | 0,70 | 0,11 |
| T. XI,             | 8 h  | 0,84                          | 0,67 | 0,41 | -    | 0,63 | -    | 0,64 | 0,18 |
| T. XII,            | 8 h  | 0,89                          | 0,69 | 0,40 | 0,86 | 0,54 | 0,69 | 0,67 | 0,17 |
| T. XIII,           | 8 h  | 0,92                          | 0,69 | -    | 0,74 | 0,58 | 0,63 | 0,69 | 0,13 |
| T. XIV,            | 8 h  | 0,98                          | -    | 0,46 | 0,79 | 0,59 | 0,69 | 0,69 | 0,18 |
| T. XV,             | 8 h  | 0,88                          | 0,65 | 0,48 | 0,80 | 0,64 | 0,69 | 0,70 | 0,12 |

Fortsetzung siehe bitte nächste Seite

zu b) VC 394, BB):

| Tag u. Zeit d. Serum-Li-Best.<br>(Tag, Uhrzeit) | P.1  | P.2                           | P.3  | P.4  | P.5  | P.6  | P.7  | $\bar{m}$ | s    |
|-------------------------------------------------|------|-------------------------------|------|------|------|------|------|-----------|------|
|                                                 |      | ( m v a l L i / l s e r u m ) |      |      |      |      |      |           |      |
| 1. Tag, 8 h                                     | 0,88 | 0,75                          | 0,48 | 0,80 | 0,64 | 0,69 | 0,69 | 0,70      | 0,13 |
| 10 h                                            | 0,82 | 0,71                          | -    | 0,77 | -    | 0,67 | 0,63 | 0,70      | 0,07 |
| 12 h                                            | 0,76 | 0,66                          | -    | 0,65 | -    | 0,59 | 0,52 | 0,64      | 0,09 |
| 2. Tag, 8 h                                     | 0,51 | 0,48                          | 0,15 | 0,49 | 0,18 | 0,29 | 0,40 | 0,36      | 0,15 |
| 3. Tag, 8 h                                     | 0,26 | 0,18                          | 0,13 | 0,29 | 0,12 | 0,01 | 0,28 | 0,18      | 0,10 |
| 4. Tag, 8 h                                     | -    | —                             | 0,10 | -    | 0,06 | -    | —    | 0,08      | 0,02 |
| 5. Tag, 8 h                                     | 0,05 | —                             | -    | 0,01 | -    | 0,00 | —    | 0,02      | 0,02 |
| 6. Tag, 8 h                                     | 0,00 | —                             | 0,00 | —    | 0,00 | —    | —    | 0,00      | 0,00 |

T. = Tag Nr.

P. = Patient

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungsgruppe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

- = keine Messung

— = Ende der Untersuchung

Anhang, Tab. 7: Überblick über die Einzelwerte der Patienten unter a) QUILONUM-RETARD bzw.

b) VC 394 hinsichtlich:

- 1) der Zeitdauer bis zum Erreichen einer etwa konstanten morgendlichen Serum-Li-Konz. (= mittlerer End- oder Gleichgewichtswert)
- 2) der Höhe des mittleren End- od. Gleichgewichtswerts
- 3) mit Angabe der Standardabweichung der Serum-Li-Konzentrationen eines Patienten an den versch. Tagen von dem mittleren Endwert dieses Patienten

zu a) QUILONUM-RETARD:

|                                  | P.I | P.II | P.III | P.IV | P.V  | P.VI | P.VII | $\bar{m}$ | s    |
|----------------------------------|-----|------|-------|------|------|------|-------|-----------|------|
| zu 1):<br>(Tag Nr.)              |     | V    | VI    | V    | VI   | VII  | -     | 5,8       | 0,67 |
| zu 2):<br>(mval Li/<br>/l Serum) |     | 0,68 | 0,50  | 0,86 | 0,71 | 0,95 | -     | 0,74      | 0,25 |
| zu 3):                           |     | 0,09 | 0,03  | 0,04 | 0,04 | 0,06 |       | 0,05      |      |

zu b) VC 394:

|                                  | P.1  | P.2  | P.3  | P.4  | P.5  | P.6  | P.7  | $\bar{m}$ | s    |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
| zu 1):<br>(Tag Nr.)              | III  | IV   | III  | IV   | VI   | VII  | IX   | 5,4       | 2,22 |
| zu 2):<br>(mval Li/<br>/l Serum) | 0,81 | 0,65 | 0,46 | 0,78 | 0,60 | 0,62 | 0,67 | 0,66      | 0,12 |
| zu 3):                           | 0,09 | 0,06 | 0,04 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,05      |      |

P. = Patient

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungs-

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$  gruppe

Anhang, Tab. 8: Eliminationshalbwertszeit  $T_{1/2}$  für  
Lithium, bestimmt nach Absetzen von  
a) QUILONUM-RETARD bzw.  
b) VC 394

| Patent Nr.             | Alter (Jahre) | Geschlecht | $T_{1/2}$ (Stunden) |
|------------------------|---------------|------------|---------------------|
| zu a) QUILONUM-RETARD: |               |            |                     |
| II                     | 32            | weiblich   | 16 h 32 min         |
| III                    | 47            | weiblich   | 25 h 4 min          |
| IV                     | 60            | weiblich   | 31 h 1 min          |
| V                      | 60            | männlich   | 26 h 52 min         |
| VI                     | 68            | männlich   | 41 h 13 min         |
| VII                    | 70            | männlich   | 18 h 53 min         |
| $\bar{m}$              | 56,2          | 3 w., 3 m. | 26 h 24 min         |
| s                      | 17,6          |            | 3,64                |

|               |       |            |             |
|---------------|-------|------------|-------------|
| zu b) VC 394: |       |            |             |
| 1             | 25    | weiblich   | 25 h 2 min  |
| 2             | 41    | weiblich   | 25 h 10 min |
| 3             | 49    | weiblich   | 21 h 10 min |
| 4             | 51    | weiblich   | 19 h 1 min  |
| 5             | 33    | männlich   | 19 h 52 min |
| 6             | 47    | männlich   | 16 h 25 min |
| 7             | 59    | männlich   | 30 h 51 min |
| $\bar{m}$     | 43,6  | 4 w., 3 m. | 22 h 27 min |
| s             | 11,53 |            | 1,79        |

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungs-  
gruppe  
s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

Anhang, Tab. 9: Serum-Lithium-Konzentrationen der Patienten am Tag des Tagesprofils  
a) unter QUILINUM-RETARD bzw.  
b) unter VC 394

zu a) QUILINUM-RETARD:

| zeitl. Abstand<br>d. Li-Best. vom<br>morgendl. Ausgangswert (8h) | Dosis<br>in<br>(mval<br>Li) | P. I | P. II                         | P. III | P. IV | P. V | P. VI | P. VII | $\bar{m}$ | s    |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|-------------------------------|--------|-------|------|-------|--------|-----------|------|
|                                                                  |                             |      | ( m v a l L i / l S e r u m ) |        |       |      |       |        |           |      |
| 0 Std.                                                           | +12,2                       | 0,97 | 0,57                          | 0,52   | 0,81  | 0,66 | 0,94  | 0,60   | 0,72      | 0,18 |
| 1 Std.                                                           |                             | 1,16 | 0,76                          | 0,52   | 0,79  | 0,66 | 0,95  | 0,67   | 0,79      | 0,21 |
| 2 Std.                                                           |                             | 1,21 | 0,88                          | 0,69   | 0,81  | 0,62 | 1,04  | 0,93   | 0,88      | 0,20 |
| 3 Std.                                                           |                             | 1,27 | 0,97                          | 0,74   | 0,90  | 0,85 | 1,12  | 1,11   | 0,99      | 0,18 |
| 4 Std.                                                           |                             | 1,30 | 0,87                          | 0,77   | 1,10  | 0,86 | 1,37  | 1,08   | 1,05      | 0,23 |
| 5 Std.                                                           |                             | 1,20 | 0,76                          | 0,66   | 1,10  | 1,01 | 1,53  | 0,93   | 1,03      | 0,29 |
| 6 Std.                                                           |                             | 1,06 | 0,76                          | 0,68   | 1,05  | 0,82 | 1,60  | 0,87   | 0,98      | 0,30 |
| 8 Std.                                                           |                             | 0,92 | 0,71                          | 0,55   | 0,93  | 0,67 | 1,29  | 0,74   | 0,83      | 0,24 |
| 10 Std.                                                          |                             | 0,81 | 0,68                          | 0,51   | 0,86  | 0,63 | 1,22  | 0,64   | 0,76      | 0,23 |
| 12 Std.                                                          | +12,2                       | 0,76 | 0,69                          | 0,49   | 0,82  | 0,61 | 1,00  | 0,53   | 0,70      | 0,18 |
| 24 Std. Li abgesetzt                                             | -                           |      | 0,60                          | 0,49   | 0,80  | 0,69 | 1,04  | 0,64   | 0,71      | 0,19 |
| 26 Std.                                                          | -                           |      | 0,57                          | 0,46   | 0,77  | 0,62 | -     | 0,54   | 0,59      | 0,12 |
| 28 Std.                                                          | -                           |      | 0,55                          | 0,42   | 0,73  | 0,57 | -     | 0,48   | 0,55      | 0,12 |

Anhang, Tab. 9 - FORTSETZUNG

zu b) VC 394:

| zeitl. Abstand<br>d. Li-Best. vom<br>morgendl. Aus-<br>gangswert (8h) | Dosis<br>in<br>(mval<br>Li) | P.1                           | P.2  | P.3  | P.4  | P.5  | P.6  | P.7  | $\bar{m}$ | s    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
|                                                                       |                             | ( m v a l L i / l S e r u m ) |      |      |      |      |      |      |           |      |
| 0 Std.                                                                | +12,2                       | 0,98                          | 0,65 | 0,46 | 0,79 | 0,59 | 0,62 | 0,69 | 0,68      | 0,16 |
| 1 Std.                                                                |                             | 0,97                          | 0,63 | 0,49 | 0,87 | 0,62 | 0,62 | 0,68 | 0,69      | 0,16 |
| 2 Std.                                                                |                             | 0,97                          | 0,68 | 0,54 | 0,87 | 0,64 | 0,62 | 0,60 | 0,70      | 0,16 |
| 3 Std.                                                                |                             | 1,05                          | 0,73 | 0,54 | 0,93 | 0,66 | 0,62 | 0,64 | 0,74      | 0,18 |
| 4 Std.                                                                |                             | 1,33                          | 0,76 | 0,46 | 1,04 | 0,67 | 0,63 | 0,62 | 0,79      | 0,29 |
| 5 Std.                                                                |                             | 1,35                          | 0,94 | 0,41 | 1,13 | 0,61 | 0,78 | 0,80 | 0,86      | 0,30 |
| 6 Std.                                                                |                             | 1,21                          | 0,88 | 0,48 | 1,29 | 0,59 | 0,91 | 0,87 | 0,89      | 0,29 |
| 8 Std.                                                                |                             | 1,08                          | 0,83 | 0,44 | 1,08 | 0,56 | 0,78 | 0,77 | 0,79      | 0,24 |
| 10 Std.                                                               |                             | 0,93                          | 0,73 | 0,38 | 0,96 | 0,59 | 0,70 | 0,66 | 0,71      | 0,19 |
| 12 Std.                                                               | +12,2                       | 0,81                          | 0,68 | 0,33 | 0,86 | 0,54 | 0,65 | 0,63 | 0,64      | 0,18 |
| 24 Std. Li abge-                                                      |                             | 0,88                          | 0,75 | 0,48 | 0,80 | 0,64 | 0,69 | 0,69 | 0,71      | 0,12 |
| 26 Std. -setzt                                                        |                             | 0,82                          | 0,71 | -    | 0,77 | -    | 0,67 | 0,63 | 0,70      | 0,12 |
| 28 Std.                                                               |                             | 0,76                          | 0,66 | -    | 0,65 | -    | 0,59 | 0,52 | 0,64      | 0,09 |

P. = Patient Nr.

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungsgruppe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

Anhang, Tab. 10: Einzelwerte der Patienten unter

a) QUILONUM-RETARD bzw.

b) VC 394 beim Tagesprofil hinsichtl.:

- 1) zeitl. Lage der Maxima der Serum-Lithium-Konz.
- 2) Höhe des Maximalwertes der Tagesprofilkurven
- 3) Ausgangswert der Serum-Li-Konz. zu Beginn d. Tagesprofils
- 4) Differenz zw. Maximal- und Ausgangswert d. Serum-Li-Konz.
- 5) Tagesdurchschnittskonzentration von Li im Serum

zu a) QUILONUM-RETARD:

|                  | P. I | P. II | P. III | P. IV | P. V | P. VI | P. VII | $\bar{m}$ | s    |
|------------------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-----------|------|
| zu 1): (STUNDEN) | 4    | 3     | 4      | 4,5   | 5    | 6     | 3      | 4,21      | 1,07 |
| zu 2): (mval/l)  | 1,30 | 0,97  | 0,77   | 1,10  | 1,01 | 1,60  | 1,11   | 1,12      | 0,26 |
| zu 3): (mval/l)  | 0,97 | 0,57  | 0,52   | 0,81  | 0,66 | 0,94  | 0,60   | 0,72      | 0,18 |
| zu 4): (mval/l)  | 0,33 | 0,40  | 0,25   | 0,29  | 0,35 | 0,66  | 0,51   | 0,40      | 0,14 |
| zu 5): (mval/l)  | 1,04 | 0,76  | 0,61   | 0,92  | 0,73 | 1,24  | 0,80   | 0,87      | 0,21 |

zu b) VC 394:

|                  | P. 1 | P. 2 | P. 3 | P. 4 | P. 5 | P. 6 | P. 7 | $\bar{m}$ | s    |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
| zu 1): (STUNDEN) | 5    | 5    | 3    | 6    | 4    | 6    | 6    | 5,0       | 1,1  |
| zu 2): (mval/l)  | 1,35 | 0,94 | 0,54 | 1,29 | 0,67 | 0,91 | 0,87 | 0,94      | 0,29 |
| zu 3): (mval/l)  | 0,98 | 0,65 | 0,46 | 0,79 | 0,59 | 0,62 | 0,69 | 0,68      | 0,16 |
| zu 4): (mval/l)  | 0,37 | 0,15 | 0,08 | 0,50 | 0,08 | 0,29 | 0,18 | 0,23      | 0,15 |
| zu 5): (mval/l)  | 1,07 | 0,76 | 0,45 | 1,01 | 0,60 | 0,71 | 0,71 | 0,76      | 0,22 |

P. = Patient

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungsgruppe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

(mval/l) = (mval Li / l Serum)

Anhang, Tab. 11: Ergebnisse über die Lithium-Ausscheidung im Urin bei den Patienten

a) unter QUILONUM-RETARD bzw.

b) unter VC 394, angegeben je für

- 1) die erste Sammelperiode für Urin (Tag I-II) und
- 2) die zweite Sammelperiode für Urin (Tag d.Tagesprofils)

zu a) QUILONUM-RETARD:

| Patient   | Li-Menge im<br>24-Stunden-<br>Urin<br>(mval Li) |       | Li-Ausscheidung<br>in 24 Std. in %<br>der gegebenen<br>Li-Dosis ( % ) |       | Lithium-<br>Clearance<br>$C_{Li}$<br>( ml / min ) |       | Exkretions-<br>fraktion<br>$C_{Li} : C_{Kr}$ |
|-----------|-------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------|
|           | 1)                                              | 2)    | 1)                                                                    | 2)    | 1)                                                | 2)    |                                              |
| II        | 8,27                                            | 17,85 | 33,8                                                                  | 73,0  | 15,64                                             | 17,63 | 0,197 0,237                                  |
| III       | 4,55                                            | 14,9  | 18,7                                                                  | 61,0  | 15,58                                             | 18,89 | 0,280 0,239                                  |
| IV        | 5,00                                            | 15,6  | 20,5                                                                  | 64,0  | 10,99                                             | 12,49 | 0,076 0,239                                  |
| V         | 8,08                                            | 17,05 | 33,1                                                                  | 70,0  | 19,27                                             | 17,16 | 0,159 0,175                                  |
| VI        | 4,19                                            | 17,74 | 17,15                                                                 | 72,5  | 13,46                                             | 10,89 | 0,114 0,141                                  |
| VII       | -                                               | 14,4  | -                                                                     | 59,0  | -                                                 | 14,47 | - 0,250                                      |
| $\bar{m}$ | 6,02                                            | 16,25 | 24,65                                                                 | 66,58 | 14,99                                             | 15,25 | 0,165 0,213                                  |
| s         | 1,98                                            | 1,49  | 8,12                                                                  | 6,05  | 3,06                                              | 3,15  | 0,079 0,044                                  |

zu b) VC 394: siehe bitte nächste Seite

zu b) VC 394:

| Patient   | Li-Menge im |                | Li-Ausscheidung |      | Lithium-     |       | Exkretions-       |       |
|-----------|-------------|----------------|-----------------|------|--------------|-------|-------------------|-------|
|           | 24-Stunden- |                | in 24 Std. in % |      | Clearance    |       | fraktion          |       |
|           | Urin        |                | der gegebenen   |      | $C_{Li}$     |       | $C_{Li} : C_{Kr}$ |       |
|           | ( mval Li ) | Li-Dosis ( % ) |                 |      | ( ml / min ) |       |                   |       |
|           | 1)          | 2)             | 1)              | 2)   | 1)           | 2)    | 1)                | 2)    |
| 1         | 7,09        | 18,60          | 29,0            | 76,2 | 11,02        | 13,50 | 0,104             | 0,148 |
| 2         | 8,24        | 14,50          | 33,8            | 59,5 | 29,48        | 13,64 | 0,416             | 0,166 |
| 3         | 4,84        | 13,70          | 19,9            | 56,2 | 7,15         | 21,86 | 0,044             | 0,220 |
| 4         | 2,66        | 10,55          | 10,9            | 43,2 | 10,85        | 7,98  | 0,203             | 0,198 |
| 5         | 4,32        | 12,32          | 17,7            | 50,5 | 12,64        | 15,73 | 0,143             | 0,159 |
| 6         | 3,64        | 15,85          | 14,9            | 65,0 | 16,17        | 15,89 | 0,156             | 0,196 |
| 7         | 1,30        | 5,62           | 5,3             | 23,1 | 5,8          | 5,91  | 0,135             | 0,095 |
| $\bar{m}$ | 4,58        | 13,02          | 18,8            | 53,4 | 13,30        | 13,50 | 0,172             | 0,169 |
| s         | 2,42        | 4,15           | 9,9             | 16,9 | 7,91         | 5,30  | 0,118             | 0,041 |

1) = erste Sammelperiode Tag I-II

2) = zweite Sammelperiode am Tag des Tagesprofils

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungsgruppe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

$C_{Li}$  = Lithium-Clearance

$C_{Kr}$  = Kreatinin-Clearance

Anhang, Tab. 12: Ergebnisse des ungepaarten T-Tests  
zum Vergleich der Tagesprofilwerte  
der Patienten unter QUILONUM-RETARD  
mit denjenigen der Pat. unter VC 394

| zeitl Abstand der<br>Li-Bestimmung von<br>der morgendlichen<br>Li-Verabreichung<br>( STUNDEN ) | p - Wert      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 0                                                                                              | nicht signif. |
| 1                                                                                              | nicht signif. |
| 2                                                                                              | < 0,05        |
| 3                                                                                              | < 0,01        |
| 4                                                                                              | < 0,05        |
| 5                                                                                              | nicht signif. |
| 6                                                                                              | nicht signif. |
| 8                                                                                              | nicht signif. |
| 10                                                                                             | nicht signif. |
| 12                                                                                             | nicht signif. |

Anhang, Tab. 13: Tremor der 7 gesunden Probanden

a) bei den Voruntersuchungen

b) nach Gabe von QUILONUM-RETARD

c) nach Gabe von VC 394

(angegeben ist je die Gesamtzahl der Anschläge pro Tremortest)

| Proband                  |         | A  | B  | C  | D  | E  | F  | G  | $\bar{m}$ | s     |
|--------------------------|---------|----|----|----|----|----|----|----|-----------|-------|
| zu a) Voruntersuchungen: |         |    |    |    |    |    |    |    |           |       |
| Tag A,                   | 8 h     | 12 | 38 | 24 | 1  | 63 | 20 | 30 | 26,86     | 14,42 |
|                          | 11,30 h | 11 | 15 | 33 | 5  | 8  | 34 | 4  | 15,71     | 10,29 |
|                          | 20 h    | 22 | 30 | 40 | 7  | 5  | 9  | 6  | 17,00     | 11,71 |
| Tag B,                   | 8 h     | 30 | 25 | 15 | 3  | 3  | 2  | 0  | 11,14     | 10,43 |
|                          | 11,30 h | 2  | 32 | 65 | 1  | 0  | 10 | 0  | 15,71     | 17,43 |
|                          | 20 h    | 9  | 5  | 36 | 6  | 1  | 3  | 3  | 9,00      | 7,71  |
| zu b) QUILONUM-RETARD:   |         |    |    |    |    |    |    |    |           |       |
| 1.Tag,                   | 8 h     | 11 | 35 | 31 | 4  | 4  | 22 | 1  | 15,43     | 11,86 |
|                          | 11,30 h | 7  | 13 | 23 | 1  | 1  | 10 | 0  | 7,87      | 6,43  |
|                          | 13,30 h | 22 | 7  | 31 | 3  | 1  | 6  | 0  | 10,00     | 9,43  |
| 2.Tag,                   | 20 h    | 30 | 18 | 64 | 4  | 3  | 5  | 1  | 17,87     | 16,71 |
|                          | 8 h     | 9  | 23 | 27 | 6  | 1  | 5  | 1  | 10,29     | 8,28  |
|                          | 11,30 h | 8  | 30 | 41 | 15 | 2  | 9  | 1  | 15,14     | 11,57 |
| zu c) VC 394:            |         |    |    |    |    |    |    |    |           |       |
| 1.Tag,                   | 8 h     | 10 | 20 | 19 | 5  | 5  | 8  | 2  | 9,86      | 5,57  |
|                          | 11,30 h | 8  | 30 | 19 | 6  | 2  | 8  | 1  | 10,57     | 7,43  |
|                          | 13,30 h | 3  | 31 | 34 | 2  | 0  | 4  | 1  | 10,71     | 12,44 |
| 2.Tag,                   | 20 h    | 8  | 16 | 65 | 7  | 0  | 5  | 1  | 14,57     | 14,79 |
|                          | 8 h     | 1  | 37 | 12 | 6  | 0  | 1  | 1  | 8,29      | 9,14  |
|                          | 11,30 h | 9  | 23 | 32 | 7  | 1  | 2  | 0  | 10,57     | 9,36  |

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für 7 Probanden

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

Anhang, Tab. 14: Tremor der Patienten unter

a) QUILONUM-RETARD bzw.

b) VC 394

- 1) vor Beginn der Lithium-Medikation,
- 2) während der Lithium-Medikation und
- 3) nach Absetzen der Lithium-Medikation

(angegeben ist je die Zahl der Anschläge pro Tremortest)

zu a) QUILONUM-RETARD:

zu 1) Voruntersuchungen:

| Patient     | II | IV  | V   | VI  | VII | $\bar{m}$ | s     |
|-------------|----|-----|-----|-----|-----|-----------|-------|
| Tag A, 12 h | 59 | 112 | 192 | 262 | 181 | 161,20    | 60,60 |
| Tag B, 12 h | 20 | 83  | 216 | 251 | 159 | 145,80    | 75,40 |
| Tag C, 12 h | 34 | 99  | 185 | 235 | 115 | 133,60    | 61,20 |

zu 2) Gabe v. QUIL.RET.:

|                |    |     |     |     |     |        |        |
|----------------|----|-----|-----|-----|-----|--------|--------|
| Tag I, 12 h    | 44 | 94  | 208 | 217 | 118 | 136,20 | 61,00  |
| Tag II, 12 h   | 48 | 82  | 237 | 330 | 164 | 172,20 | 89,00  |
| Tag III, 12 h  | 58 | 90  | 268 | 282 | 173 | 174,20 | 80,60  |
| Tag IV, 12 h   | -- | 112 | 217 | 275 | --  | 201,33 | 59,67  |
| Tag V, 12 h    | 37 | 134 | 291 | 269 | 156 | 177,40 | 82,00  |
| Tag VI, 12 h   | 49 | 216 | 360 | 338 | 130 | 218,60 | 104,80 |
| Tag VII, 12 h  | 38 | --  | --  | 342 | 169 | 183,00 | 106,00 |
| Tag VIII, 12 h | 7  | 146 | 633 | 386 | 155 | 265,40 | 195,00 |
| Tag IX, 12 h   | 34 | 215 | 448 | 268 | --  | 241,25 | 91,75  |
| Tag X, 12 h    | 26 | 172 | 435 | --  | 113 | 186,50 | 100,50 |
| Tag XI, 12 h   | -- | 167 | 377 | 333 | 178 | 263,75 | 91,50  |
| Tag XII, 12 h  | 14 | 140 | 641 | 378 | 121 | 258,80 | 200,60 |
| Tag XIII, 12 h | 28 | 151 | 309 | 366 |     | 213,50 | 168,50 |
| Tag XIV, 12 h  | 15 | --  | --  | 484 |     | 249,50 | 234,00 |
| Tag XV, 12 h   |    | 176 | 351 |     |     | 263,50 | 100,50 |
| Tag XVI, 12 h  |    |     | 365 |     |     |        |        |

b. w.



| zu 2):    | Patient | 1  | 3   | 5  | 6  | 7   | $\bar{m}$ | s     |
|-----------|---------|----|-----|----|----|-----|-----------|-------|
| Tag VII,  | 12 h    | 37 | 129 | -- | 64 | 179 | 102,25    | 51,75 |
| Tag VIII, | 12 h    | 33 | 141 | 83 | 89 | 273 | 123,80    | 66,60 |
| Tag IX,   | 12 h    | 29 | 129 | 60 | 82 | 297 | 119,40    | 74,80 |
| Tag X,    | 12 h    | -- | --  | -- | 80 | --  | 80,00     | 0,00  |
| Tag XI,   | 12 h    | -- | 123 | 68 | -- | --  | 95,50     | 27,50 |
| Tag XII,  | 12 h    | 40 | --  | 55 | 59 | 194 | 87,00     | 54,00 |
| Tag XIII, | 12 h    | 28 | --  | 42 | 62 | --  | 43,00     | 11,67 |
| Tag XIV,  | 12 h    | 26 | 100 | 46 | 43 | 116 | 66,20     | 33,40 |
| Tag XV,   | 12 h    |    | 43  |    |    |     | 43,00     | 0,00  |

zu 3) VC 394 abgesetzt:

|         |      |    |     |    |    |     |        |       |
|---------|------|----|-----|----|----|-----|--------|-------|
| 1. Tag, | 12 h | 31 | 136 | 13 | 65 | 167 | 82,40  | 55,20 |
| 2. Tag, | 12 h | 30 | 131 | -- | 59 | 190 | 102,50 | 53,00 |
| 3. Tag, | 12 h | -- | --  | 36 | 73 |     | 54,50  | 18,50 |
| 4. Tag, | 12 h | -- | 89  | 14 |    |     | 51,50  | 37,50 |
| 5. Tag, | 12 h | 47 | 120 |    |    |     | 83,50  | 36,50 |

$\bar{m}$  = gemittelter Wert für alle Patienten einer Untersuchungsgruppe

s = Standardabweichung zu  $\bar{m}$

-- = keine Messung

zu 2) Entwicklung des Tremors bei den Patienten  
beider Kollektive während der ersten 14 Tage  
der Lithium-Medikation

| Verhalten des Tremors                 | mit QUIL. RET. ;<br>behandelte Patienten | mit VC 394<br>Patienten |
|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| keine Auswertung mögl.                | 1                                        | 2                       |
| keine Veränderung                     | 2                                        | 1                       |
| Steigerung d. Tremors                 | 3                                        | 1                       |
| Abnahme des Tremors                   | 0                                        | 3                       |
| Gesamtzahl der Patienten im Kollektiv | 6                                        | 7                       |

Anhang, Tab. 15: Auftreten von Nebenwirkungen bei den  
gesunden Probanden nach akuter Gabe  
von a) QUILONUM-RETARD bzw.  
b) VC 394

| Art der Nebenwirkung                                       | P.A |    | P.B |    | P.C |    | P.D |    | P.E |    | P.F |    | P.G |    | insgesamt |    |
|------------------------------------------------------------|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----------|----|
|                                                            | a)  | b) | a)  | b) | a)  | b) | a)  | b) | a)  | b) | a)  | b) | a)  | b) | a)        | b) |
| Benommenheit                                               | +   |    |     |    | +   | +  | +   |    |     |    |     |    | +   | +  | 4         | 2  |
| Müdigkeit                                                  |     |    | +   | +  | +   |    | +   |    | +   |    | +   |    | +   |    | 5         | 2  |
| verminderte Konzen-<br>trationsfähigkeit                   | +   |    | +   |    | +   |    |     |    | +   |    |     |    | +   |    | 4         | 1  |
| Gereiztheit                                                |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    | +   |    | 1         | 0  |
| Nervosität, innere<br>Unruhe                               |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    | +   |    | 1         | 0  |
| Druckgefühl hinter<br>den Augen, verschwom-<br>menes Sehen |     | +  |     |    |     |    | +   |    |     |    |     |    |     |    | 2         | 0  |
| leichte Kopfschmerzen                                      |     |    |     |    |     |    |     |    | +   |    |     |    |     |    | 1         | 0  |
| Übelkeit                                                   |     |    | +   |    |     |    | +   |    |     |    |     |    |     |    | 2         | 0  |
| Schwindel                                                  |     |    |     | +  |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    | 0         | 1  |
| fader Mundgeschmack                                        |     | +  | +   |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    | 1         | 1  |
| Durst                                                      |     | +  |     |    |     |    | +   |    |     |    |     |    |     |    | 2         | 0  |
| insgesamt:                                                 | 2   | 0  | 6   | 3  | 2   | 2  | 4   | 1  | 3   | 0  | 1   | 0  | 5   | 1  | 23        | 7  |

P. = Proband Nr.

a) = unter QUILONUM-RETARD

b) = unter VC 394

+ = vom Probanden angegebene Nebenwirkung



zu b) VC 394:

| Art der Nebenwirkung                 | P.1 | P.2 | P.3 | P.5 | P.6 | P.7 | insgesamt |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| Allg. Unwohlsein, Abgeschlagenheit   |     |     | +   |     | +   |     | 2         |
| Müdigkeit                            |     | +   | +   |     | +   |     | 3         |
| Nervosität                           |     |     |     |     |     |     | 1         |
| Reizbarkeit                          | +   |     |     |     |     | +   | 1         |
| verminderte Konzentrationsfähigkeit  | +   | +   |     |     |     |     | 2         |
| Schwindel                            |     |     |     |     |     | +   | 1         |
| Kopfschmerz                          |     | +   | +   |     |     |     | 2         |
| Druckgefühl hinter den Augen         | +   |     |     |     |     |     | 1         |
| Übelkeit                             |     |     | +   |     | +   |     | 2         |
| fader Mundgeschmack                  | +   | +   |     |     | +   |     | 3         |
| trockener Mund                       |     |     |     |     | +   | +   | 2         |
| Brechreiz                            | +   | +   |     |     | +   |     | 3         |
| Schwitzen                            |     |     |     |     | +   |     | 0         |
| vermehrter Durst                     | +   | +   |     |     | +   | +   | 4         |
| pelzig-kribbliches Gefühl im Gesicht |     |     |     |     |     |     | 0         |
| Zittern der Hände                    |     |     |     |     |     | +   | 1         |
| insgesamt                            | 6   | 6   | 4   | 0   | 7   | 5   | 28        |

gemittelter Wert  $\bar{m}$  für alle Patienten = 4,66

dazugehörige Standardabweichung  $s = 1,67$

P. = Patient

+ = vom Patienten angegebene Nebenwirkung



# L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ( 1 ) AMDISEN, A.                      Serum Lithium Determination  
for Clinical Use  
Scand.J.clin.Lab.Invest.  
20, 104 - 108 (1967)
- ( 2 ) BINIEK, E.                      Biochemische und klinische  
Befunde bei verschiedenen  
Lithium-Präparaten  
Vortrag auf der 87. Wanderver-  
sammlung südwestdt. Neurologen  
und Psychiater, Baden-Baden 1971
- ( 3 ) BLIJENBERG, B.G.              The Determination of Lithium  
LEIJNSE, B.                      in Serum by Atomic Absorption  
Spectroscopy and Flame Emis-  
sion Spectroscopy  
Clin. Chim.Acta 19, 97 - 99  
(1968)
- ( 4 ) CADE, J.F.J.                    Lithium Salts in the Treatment  
of Psychotic Excitement  
Med.J.of Australia 36, 394 - 352  
(1949)
- ( 5 ) CALDWELL, H.C.                A Pharmacokinetic Analysis of  
WESTLAKE, W.J.                Lithium Carbonate Absorption  
CONNOR, S.M.                    from Several Formulations in Man  
FLANAGAN, T.                    J.Clin.Pharmacol. 11, 349 - 356  
(1971)
- ( 6 ) CONSBRUCH, U.                Zur Pharmakokinetik von Lithi-  
KOUFEN, H.                      um-Salzen bei akuten Belastungs-  
versuchen Gesunder  
Pharmakopsychiat.Neuro-Psycho-  
pharmakol. 5, 3 - 11 (1972)
- ( 7 ) DOERR, P.                      Flammenphotometrische Lithium-  
STAMM, D.                      Bestimmung im Serum  
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem.  
6, 178 - 182 (1968)

- ( 8 ) EGLI, H.                      Erfahrungen mit der Lithium-prophylaxe phasischer affektiver Erkrankungen in einer psychiatrischen Poliklinik  
Schweiz.med.Wschr. 101, 157 - 164 (1971)
- ( 9 ) FYRÖ, B.                      Serum Lithium Levels and Side Effects during Administration of Lithium Carbonate and two Slow Release Lithium Preparations to Human Volunteers  
PETERSON, U.                      Pharmacol.Clin. 2, 236 - 240 (1970)  
SEDEVALL, G.                      Renal Lithium Elimination in Manic-Depressive Patients - Initial Excretion and Clearance  
Pharmakopsychiat. 3, 149 - 154 (1971)
- (10) GEISLER, A.                      Zur Therapie manisch-depressiver Psychosen mit Lithiumsalzen  
SCHOU, M.                          Der Nevenarzt 39, 11 - 16 (1968)  
THOMSEN, K.                      The Measurement of Serum and Urine Lithium by Atomic Absorption Spectrophotometry  
Amer.J.Med.Technol. 34, 74 - 79 (1968)
- (12) HANSEN, J.L.                      The Determination of Lithium in Serum during Therapy with Lithium Salts  
Clin.Chim.Acta 6, 747 - 748 (1961)
- (13) HELM, H.J.v.d.                      Zur Lithium-Prophylaxe der Depressionen: Durchführung in der Praxis  
ANDRIESSE, D.                      Med.Monatsschr. 24, 532 - 535 (1970)
- (14) HOLE, G.                          Metabolic Balance Studies on the Effect of Lithium Salts in Manic-Depressive Psychosis  
Lancet I, 1044 - 1046 (1972)
- (15) HULIN, R.P.                      MCDONALD, R.                      DRANSFIELD, G.A.

- (16) KOUFEN, H. Die Lithium-Intoxikation  
CONSBRUCH, U. Der Nervenarzt 43, 145 - 152 (1972)
- (17) LANG, W. Eine Methode zur flammenspektro-  
HERRMANN, R. photometrischen Lithiumbestimmung  
im Serum  
Z.ges.exp.Med. 139, 200 - 212 (1965)
- (18) LAUTER, H. Zum gegenwärtigen Stand der  
Lithium Therapie  
Deutsche Med. Wschr. 94,  
2512 - 2518 (1969)
- (19) LEHMANN, V. Direct Determination of Lithium  
in Serum by Atomic Absorption  
Spectroscopy  
Clin.Chim.Acta 20, 523 - 525 (1968)
- (20) MAGGS, R. Treatment of Manic Illness  
with Lithium Carbonate  
Brit.J.Psychiat. 109, 56 - 65 (1963)
- (21) MAGGS, R. Electrolyte Changes in Lithium  
Therapy - Mania  
Brit.Med.J. I, 416 - 418 (1973)
- (22) MODESTIN, J. Zentralnervöse Dekompensation  
unter Lithium-Therapie. Eine  
Kasuistik  
Der Nervenarzt 43, 486 - 488 (1972)
- (23) NOYES, R. Lithium Carbonat  
Dis.Nerv.Syst. 30, 318 - 321 (1969)
- (24) PAUL, H.A. Lithiumtherapie einer seltenen  
PILZ, H. juvenilen cyclischen Psychose  
SCHAEFER, K.P. Kongressbericht: "Perspektiven  
der heutigen Psychiatrie" (1972)
- (25) PLATMAN, S.R. Absorption and Excretion of Li-  
thium in Manic-Depressive Disease  
ROHRLICH, J. Dis.Nerv.Syst. 29, 733 - 738 (1968)
- (26) PYBUS, J. Serum Lithium Determination by  
BOWERS, G.N. Atomic Absorption Spectroscopy  
Clin.Chim.Acta 20, 894 - 897 (1968)

- (27) SEDVALL, G. Individual Differences in Serum  
PETERSSON, U. Levels of Human Subjects Receiving  
FYRÖ, B. Fixed Doses of Lithium Carbonate. Relation to Renal Lithium Clearance and Body Weight  
Pharmacol.Clin. 2, 231 - 235  
(1970)
- (28) SHEARD, M.H. Effect of Lithium on Human  
Aggression  
Nature 230, 399 - 401 (1971)
- (29) SUPPRIAN, U. Zur Frage der Lithiumverträglichkeit  
Pharmakopsychiat.Neuropsychopharmakol. 4, 155 - 157 (1971)
- (30) SCHOU, M. Lithium Studies. 2. Renal  
Elimination  
Acta Pharmacol. et Toxicol. 15, 85 - 98 (1958)
- (31) SCHOU, M. Electrocardiographic Changes during  
Treatment with Lithium and with Drugs of the Imipramine-Type  
Acta psychiat.scand. 38,  
337 - 349 (1962)
- (32) SCHOU, M. Special Review: Lithium in Psychiatric  
Therapy and Prophylaxis  
J.Psychiat.Res. 6, 67 - 95 (1968)
- (33) SCHOU, M. Lithium: Ein Spezificum gegen  
manisch-depressive Psychose  
Arzneimittel-Forsch. 17,  
170 - 176 (1969)
- (34) SCHOU, M. Lithium als Psychopharmakon  
Fortschr.Neurol.-Psychiat.u. Grenzgeb. 37, 708 - 713 (1969)
- (35) SCHOU, M. Clinical and Experimental Observations concerning the Absorption and Elimination of Li-

- thium and on Lithium Poisoning  
Psychopharmacol.Bull. 8, 36 - 62  
(1972)
- (36) STEUBER, H. Probleme der Lithium-Prophylaxe  
manisch-depressiver Erkrankungen  
Münch.Med.Wschr. 114, 1720 - 1725  
(1972)
- (37) TALSO, P.J. Excretion and Distribution of  
CLARKE, L.W. Lithium  
J.Amer.Physiol. 166, 200 (1951)
- (38) THOMSEN, K. Renal Lithium Excretion in Man  
Schou, M. Amer.J.Physiol. 215, 143 - 148 (1968)
- (39) THOMSEN, K. Renal Lithium Elimination in  
Man and active Treatment of  
Lithium Poisoning  
J.Nerv.Ment.Dis. 154, 43 - 49 (1972)
- (40) Tölle, R. Lithiumprophylaxe der Zyko-  
thymie  
Deutsche Med.Wschr. 96, 77 - 78  
(1971)
- (41) WEISCHER, M.L. Über die antiaggressive Wir-  
kung von Lithium  
Psychopharmacol. 15, 245 - 254  
(1969)

## L E B E N S L A U F

Am 19. Juli 1950 wurde ich als Tochter des Diplom-Ingenieurs Wolfgang Voggenauer und seiner Frau Gisela-Marie, geb. Kempf, in Konstanz geboren.

Dem Volksschulbesuch von 1956 - 1960 in Landau an der Isar folgte die neunjährige Ausbildung im neusprachlichen Zweig des Gymnasiums Seligenthal in Landshut. Im Juni 1969 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Humanmedizin und legte hier 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1972 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Juni 1975 bestand ich an der Universität München das medizinische Staatsexamen.



Herrn Professor Dr. med. Norbert Matussek danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die Korrektur der Arbeit.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. H. Torchalla, der mich bei der Durchführung der Arbeit hilfsbereit beraten und unterstützt hat.

Auch den Herren Dr. M. Ackenheit, Dr. W. Greil, Dr. J. Raese und Dr. H. Schnelle bin ich zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt schließlich dem gesamten Personal der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik der Universität München.









